



UNIVERSITE DU BURUNDI (UB)

**FACULTE D'AGRONOMIE ET DE BIO-INGENIERIE
(FABI)**

Département des Sciences et Technologie des Aliments (STA)

COURS DE BIOCHIMIE METABOLIQUE

Syllabus de Baccalauréat 2^{ème} année à la FABI

Pôle d'excellence

Théorie: 30 heures

Exercices et travaux pratiques : 15 heures

Année Académique 2023-2024

Préparé par Dr. Ir. NIYUKURI Jonathan

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Eau	
1.1. Introduction	1
1.2. Généralités sur le métabolisme de l'eau	2
1.3. Bilan hydrique	
Déshydratation : définition et risques pour la santé	
Chapitre 2 : Métabolisme des glucides	4
2.1. Définition	4
2.2. Importance en Biologie	5
2.3. Sucre simple	6
2.3.1. Monosaccharides	6
2.3.2. Disaccharide	7
2.4. Polysaccharides (Green et al., 2007)	8
2.4.1. Amidon	9
2.4.2. Cellulose	10
2.5. Digestion et absorption	10
2.5.1. Digestion des glucides	10
2.5.2. Au niveau de la salive et la lumière intestinale	11
2.5.3. Au niveau de la bordure en brosse intestinale	11
2.6. Absorption des glucides	12
2.7. Métabolisme du glucide	13
2.7.1. Catabolisme glucidique	14
2.7.1.1. La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof)	14
2.7.1.2. Métabolisme du fructose	16
2.7.1.3. Métabolisme du galactose	16
2.7.1.4. Métabolisme du pyruvate	17
2.7.1.5. Le cycle de Krebs	18
2.7.1.6. Bilan énergétique du catabolisme glucidique	20
2.7.2. Voie des pentoses phosphates	20
2.7.2.1. Introduction :	20
2.7.2.2.1. Phase oxydative :	21
2.7.2.2.2. Phase non oxydative	22
2.7.2.2.3. Bilan global	26

2.7.3.	Glycogénogénèse.....	26
2.7.5.	Trouble liée au métabolisme.....	29
Chapitre 3 : Métabolisme des lipides.....		32
3.1.	Définition.....	32
3.2.	Rôle biologique	34
3.3.	Digestion et absorption des lipides.....	34
3.3.1.	Digestion	34
3.3.1.1.	Introduction	34
3.3.1.2.1.	Emulsification	35
3.3.1.2.2.	Hydrolyse enzymatique des lipides	35
3.3.1.2.3.	Formation des micelles = solubilisation des lipides	37
3.3.2.	Absorption du contenu micellaire.....	38
3.3.2.1.	Passage des lipides des intestins aux cellules intestinales.....	38
3.3.2.2.	Transport et stockage des lipides	39
3.4.	Mobilisation des triglycérides de réserve	40
3.4.1.	Catabolismes des lipides	40
3.4.1.1.	Introduction	40
3.4.1.2.	Hydrolyse des triglycérides.....	41
3.4.1.3.	Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie	41
3.4.1.3.1.	Activation des acides gras par le coenzyme A.....	41
3.4.1.3.2.	Transfert sur la carnitine.....	42
3.4.1.3.3.	Transfert par la translocase	42
3.4.1.3.4.	Transfert du radical acyle sur le HSCoA matriciel.....	42
3.4.1.4.	Etapes de la β -oxydation des acides gras.....	43
3.4.1.4.1.	Première déshydrogénation de l'acyl-CoA.....	43
3.4.1.4.2.	Hydratation de la double liaison	43
3.4.1.4.3.	Deuxième déshydrogénation.....	43
3.4.1.4.4.	Clivage de l'acide gras.....	44
3.4.1.4.5.	Bilan.....	44
3.4.1.5.	β -oxydation des acides gras insaturés.....	44
3.4.1.6.	Devenir du glycérol, du propionyl-coa et des acetyl-coa.....	45
3.4.1.6.1.	Devenir du glycérol.....	45
3.4.1.6.2.	Devenir du propionyl-CoA	46
3.4.1.7.	Cétogénèse hépatique.....	47
3.4.1.7.1.	Formation de l'acétoacétyl-CoA.....	47
3.4.1.7.2.	Formation de la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-COA (HMG).....	47

3.4.1.7.3. Génération des corps cétoniques	48
3.4.1.8. Régulation du métabolisme des lipides	48
Chapitre 4 : Métabolisme des protéines	50
4.1. Introduction	50
4.2. La synthèse des acides aminés	51
4.3. Biosynthèse des protéines	53
4.4. Renouvellement des protéines	54
4.5. Importance biomédicale.....	54
4.6. Catabolisme des protéines alimentaires (protéolyse)	55
4.7. Catabolisme intracellulaire des protéines endogènes.....	55
4.8. Métabolisme des acides aminés la dégradation irréversible des acides aminés (catabolisme oxydatif des acides aminés)	56
4.8.1. Réaction intéressant la fonction amine	56
4.8.1.1. Réaction de transamination.....	56
4.8.1.2. Synthèse et dégradation des amides d'acides aminés.....	60
4.8.1.3. Réaction de désamination oxydative.....	61
4.8.2. Destinée finale du groupement amine.....	62
4.8.2.1. Ammoniogénèse: étape rénale	63
4.8.2.2. Uréogénèse : étape hépatique	64
4.8.2.3. Conclusion.....	68
4.9. La régulation du métabolisme des protéides	69
4.9.1. Régulation hormonale des protéides	69
4.9.1.1. Insuline	69
4.9.1.2. Hormone de croissance	69
4.9.1.3. Les catécholamines	70
10.3.1.4. Les hormones thyroïdiennes et le glucagon.....	70
4.9.1.4. Les cytokines (TNF, interleukines)	70
4.9.2. Régulation nutritionnelle	70
Chapitre 5 : Métabolisme d'alcool.....	71
5.1. Introduction	71
5.2. Pharmacocinétique de l'éthanol.....	72
5.2.1. Absorption.....	72
5.2.2. Distribution	72
5.2.3. Élimination.....	73
5.3. Voies métaboliques.....	73
5.3.1. Métabolisme oxydatif de l'alcool.....	73

5.3.1.1.	Oxydation de l'alcool.....	74
5.3.1.2.	Système d'oxydation microsomal de l'éthanol et cytochrome P450 2E1.....	77
5.3.2.1.	Métabolisme de l'acétaldéhyde.....	78
5.4.	Effets toxiques de l'éthanol et de l'oxydation de l'éthanol	80
5.5.	Effets de l'éthanol sur le métabolisme des acides gras.....	80
5.6.	Effet de l'oxydation de l'éthanol sur la synthèse de glucose.....	81
5.7.	Éthanol et stress oxydatif.....	82
5.8.	Effet de l'éthanol sur le métabolisme protéique intrahépatique	83
5.9.1.	Obésité	83
5.9.2.	Maladie cardiovasculaire	83
5.10.	Effets dus au système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS)	84
5.11.	Effet toxique de l'acétaldéhyde.....	84
Exercices.....		Erreur ! Signet non défini.
Références bibliographiques		86

Liste des figures

Figure 0:1:	Absorption des monosaccharides.....	13
Figure 0:2 :	Structure de la micelle	37
Figure 0:3 :	Composition de la mycelles.....	38
Figure 0:4 :	Absorption des lipides dans les cellules intestinales.....	38
Figure 0:5:	Contenu des lipoprotéines	39
Figure 6:	Schéma général du métabolisme des protéines chez l'homme	53
Figure 7:	Glucosz-Alanine Cycle	59
Figure 0:8:	Principales voies du métabolisme oxydatif de l'éthanol. ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase ; NAD : nicotinamide adénine dinucléotide ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné.	73
Figure 0:9:	Figure 3. Principales voies du métabolisme du glucose. NAD : nicoti namide adénine dinucléotide ; NADH : nicotinamide adénine dinucléo tide hydrogéné.....	82

Liste des tableaux

Tableau 1:	Digestion des triglycérides et diglycérides.....	35
Tableau 2:	Digestion globale des lipides.....	36

Introduction

1. Avant-propos

La biochimie métabolique est un cours qui combine les connaissances biologiques de l'organisme et des réactions (métabolisme) des composés organiques après l'absorption des nutriments à partir des intestins. **Le métabolisme** c'est l'ensemble des processus complexes et incessants de transformation de matière et de l'énergie par la cellule ou l'organisme, au cours des phénomènes d'édification et de la dégradation organiques (anabolisme et catabolisme). Le **catabolisme** est la phase du métabolisme au cours de laquelle des molécules relativement grosses et complexes sont dégradées en molécules plus petites et plus simples. Ce processus de dégradation génère de l'énergie sous forme de chaleur et d'ATP. L'**Anabolisme** est la phase du métabolisme au cours de laquelle des molécules grosses et complexes (protéines, glycogène, acides nucléiques...) sont synthétisées. L'anabolisme sert à la construction de la masse musculaire, à fabriquer des tissus corporels et à stocker l'énergie sous forme de glycogène ou de triglycérides. Ce processus consomme de l'énergie, récupérée sous forme d'ATP formé au cours du catabolisme, la phase inverse de l'anabolisme. Lors de ces réactions biochimiques, il y a productions des résidus toxiques à l'organisme d'où l'organisme doit l'éliminer.

2. Objectif du cours

Objectif général

Expliquer aux apprenants les principes fondamentaux des recombinaisons biochimiques et les phénomènes biochimiques rencontrés dans la nature.

Objectifs spécifiques

Décrire les principaux rôles des biomolécules dans l'organisme,

Expliquer les principales réactions des biomolécules dans l'organisme,

Comprendre la structure des principales biomolécules,

Régularisation de biomolécules dans l'organismes,

Illustrer les destinées finales des produits métaboliques,

Montrer le mode d'éliminations des résidus métaboliques et

Maladies causées par le métabolisme d'alcool ethanologique

3. Contenu du cours

- ✓ Métabolismes des glucides

- ✓ Métabolismes des lipides
- ✓ Métabolismes des protéines et
- ✓ Métabolisme d'alcool éthanolique

4. Modalités d'enseignement-apprentissage

- ✓ Enseignement magistral : 30heures
- ✓ Exercices et travaux pratiques : 15heures

Chapitre 1 : Eau

1.1.Introduction

Le maintien d'une hydratation adéquate est nécessaire au métabolisme : l'eau est donc un nutriment de premier ordre. Les entrées d'eau se répartissent entre l'eau endogène, issue du métabolisme oxydatif, et les apports quotidiens : eau de boisson et eau des aliments. Le rein assure l'homéostasie hydrique en concentrant et en diluant l'urine sous l'influence de l'hormone anti-diurétique. Des apports journaliers recommandés en eau ont été définis par l'Institute of Medicine et l'European Food Safety Authority sur la base des apports observés dans différents sous-groupes de population, du volume d'eau théorique nécessaire par tranche de 1 000 kcal ($\geq 1,0$ l/1 000 kcal) et de l'osmolalité urinaire souhaitable. Une déshydratation modérée pourrait s'accompagner d'une altération des performances cognitives et physiques et une déshydratation chronique favoriserait de nombreuses pathologies, notamment la lithiase rénale et les infections urinaires. Les enfants et les seniors sont particulièrement à risque de déshydratation.

Les protéines se lient à l'eau dans la cellule en raison d'une attraction polaire entre l'eau et les molécules de protéines.

Tous les liquides corporels : plasma sanguin, sueur, salive, larmes, liquide céphalo-rachidien et tous les sucs digestifs en contiennent de **96 à 99 %** d'eau.

Le cerveau est constitué de **76 %** d'eau, il y en a **81 %** dans les reins, **78 %** dans les poumons. La graisse (**30 %**) et les os (**25 %**) en sont plus pauvres.

Quant à la masse musculaire, elle contient de **73 à 75 %** d'eau. Du fait de son importance, c'est là où la moitié de l'eau corporelle se trouve.

1.2. Généralités sur le métabolisme de l'eau

Le maintien d'une hydratation adéquate est indispensable au métabolisme et l'eau doit donc être considérée comme un nutriment de premier ordre. Au cours de cet article introductif, nous aborderons le métabolisme de l'eau, le bilan hydrique, les conséquences potentielles d'une déshydratation ainsi que les recommandations actuelles concernant les apports en eau, en insistant notamment sur les populations sensibles que sont les enfants et les seniors.

Les fonctions physiologiques de l'eau dans l'organisme sont nombreuses. Tout d'abord, l'eau est importante au niveau rénal pour l'élimination des déchets organiques. L'excrétion d'eau par les reins permet en effet le retrait des solutés du plasma et un volume urinaire minimum,

variable en fonction de la quantité d'osmoles consommées, est donc nécessaire. De plus, l'eau sert de solvant à toutes les réactions biochimiques. Elle permet également « d'absorber » la chaleur issue du métabolisme.

1.3. Bilan hydrique

Le bilan hydrique correspond à la différence entre les entrées et les sorties d'eau de l'organisme. À l'état stable, ce bilan est nul.

Apports hydriques et santé : besoins en eau et apports conseillés

La détermination des besoins en eau est un véritable problème de santé publique du fait des conséquences liées à une déshydratation, même modérée. Les apports journaliers recommandés (AJR) en eau sont définis sur la base de trois facteurs : les apports observés dans différents sous-groupes de population, les valeurs d'osmolalité urinaire souhaitables et le volume d'eau théorique nécessaire par tranche de 1 000 kcal. Cette dernière variable représente la quantité d'eau minimale nécessaire pour

Déshydratation : définition et risques pour la santé

La déshydratation est définie par un déficit en eau corporelle totale secondaire à des pertes hydriques, à une diminution des apports hydriques ou aux deux. Elle se traduit par une augmentation de l'osmolarité plasmatique. Puisque la sensation de soif apparaît lorsque l'organisme est déjà déshydraté (à partir d'une osmolalité plasmatique supérieure à 295 mOsm/kg), il est préférable de recommander de boire avant d'avoir soif .

Hydratation et enfants

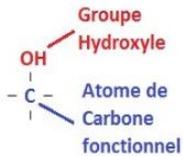
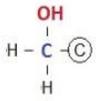
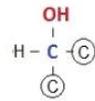
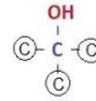
Sur le plan épidémiologique, la déshydratation aiguë est l'une des principales causes de mortalité infantile dans le monde (entre 20 et 30%). Elle est le plus souvent due à des diarrhées aiguës suite à l'ingestion d'eau non potable. En général, en pratique médicale, la déshydratation est considérée comme modérée si la perte de poids est inférieure à 5%, grave si la perte de poids est comprise entre 5 et 10% et sévère si la perte de poids dépasse 10%.

Chapitre 2 : Métabolisme des glucides

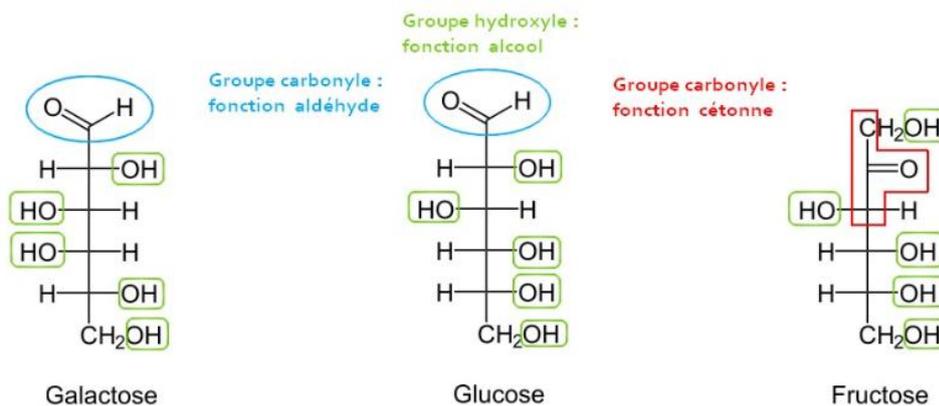
2.1.Définition

Ce sont des molécules organiques dont les carbones sont porteurs

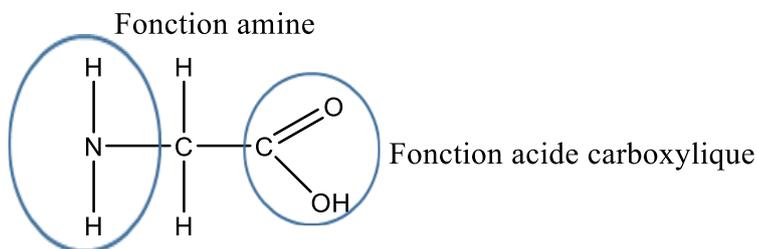
❖ Des fonctions alcools (alcool primaire, alcool secondaire)

	Alcool primaire :	Alcool secondaire :	Alcool tertiaire :
	 <p>L'atome de carbone fonctionnel est lié à 1 seul carbone</p>	 <p>L'atome de carbone fonctionnel est lié à 2 carbones</p>	 <p>L'atome de carbone fonctionnel est lié à 3 carbones</p>
Exemples :	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{OH}$ (Éthanol)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (propan-2-ol)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (2-méthylpropan-2-ol)

❖ D'une fonction aldéhyde et cétone



❖ Parfois d'une fonction acide ou aminée



Au total, il s'agit d'aldéhyde ou cétone polyhydroxylées car un carbone est soit d'un aldéhyde soit d'une cétone, tous les autres étant porteurs de fonctions alcools.

2.2. Importance en Biologie

1. Rôle énergétique

✚ 40 à 50 % des calories apportées par l'alimentation humaine sont des glucides.

✚ Ils ont un rôle de réserve énergétique dans le foie et les muscles (glycogène).

2. Rôle structural

Les glucides interviennent comme :

- Eléments de soutien (cellulose), de protection et de reconnaissance dans la cellule.
- Eléments de réserve des végétaux et animaux (glycogène, amidon).
- Constituants de molécules fondamentales : acides nucléiques, coenzymes, vitamines, ...
- Ils représentent un pourcentage fort de la biomasse car la plus grande partie de la matière organique sur la Terre est glucidique.

3. Rôle économique

- Cellulose : milliards de tonnes / an
- Amidon, saccharose : millions de tonnes / an.

4. La place du glucose

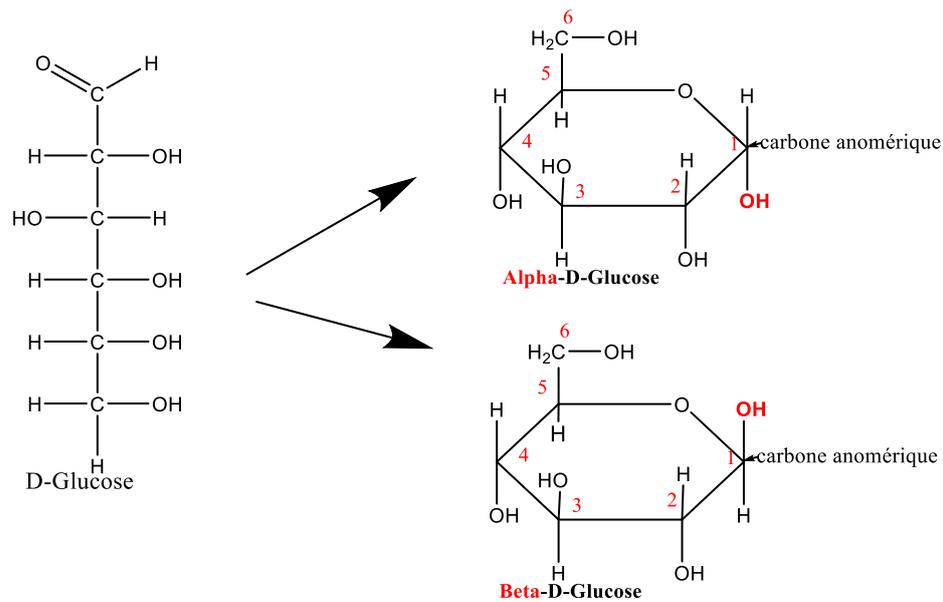
- Principal carburant des tissus
- Seul carburant du fœtus
- Rôle fondamental car tous les glucides alimentaires sont absorbés sous forme de glucose ou convertis en glucose dans le foie.
- Tous les glucides sont synthétisés à partir du glucose dans l'organisme.

2.3.Sucre simple

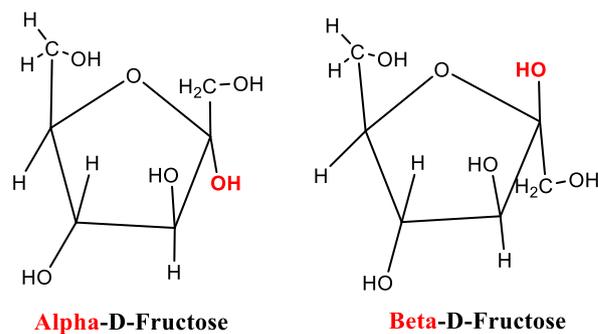
2.3.1. Monosaccharides

Il existe trois types de monosaccharides :

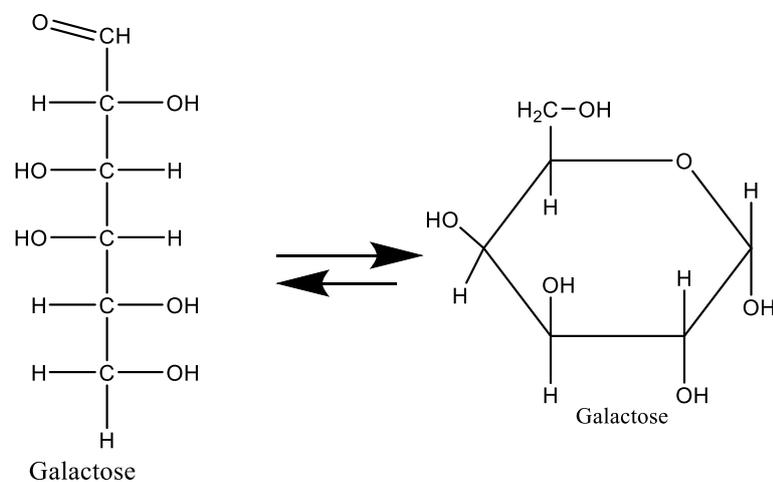
- **Glucose** : Les fruits et légumes sont des sources naturelles de glucose. On le trouve aussi couramment dans les sirops, les bonbons, le miel, les boissons pour sportifs et les desserts.



- **Fructose** : La principale source alimentaire naturelle de fructose est le fruit, c'est pourquoi le fructose est communément appelé sucre de fruit.



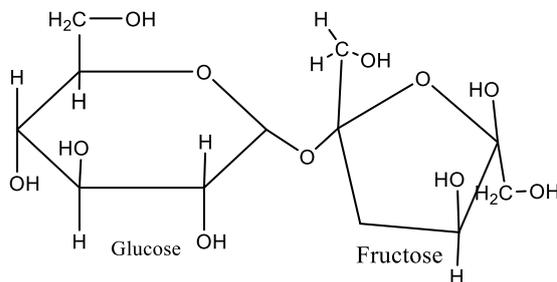
- **Galactose** : La principale source alimentaire de galactose est le lactose, le sucre présent dans le lait et les produits laitiers, comme le fromage, le beurre et le yogourt. Seuls les monosaccharides peuvent être absorbés par les entérocytes ce qui implique une digestion complète



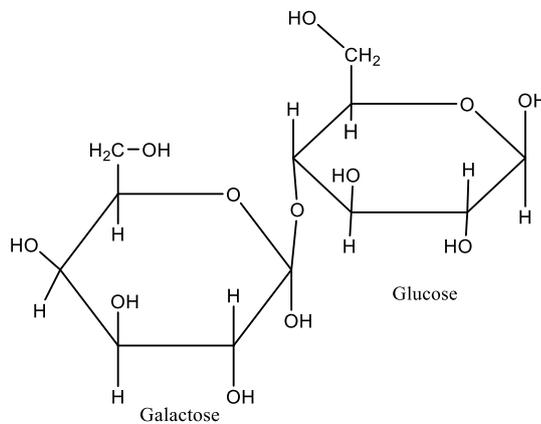
2.3.2. Disaccharide

Il existe trois types de disaccharides :

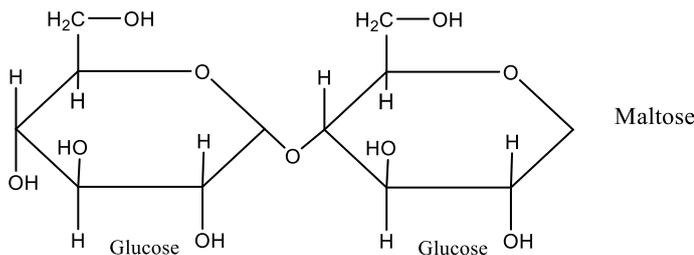
- **Saccharose (glucose + fructose)** : Le saccharose le plus souvent appelé sucre de table est un dérivé de la canne à sucre ou de la betterave. Il est ajouté aux aliments pendant leur transformation et se trouve naturellement dans les fruits et les légumes.



- **Lactose (glucose + galactose)** : Aussi connu sous le nom de sucre du lait, le lactose se trouve dans le lait et les produits laitiers.



- **Maltose (glucose + glucose)** : Le maltose se trouve dans les boissons à base de malt, comme la bière et les liqueurs de malte



2.4. Polysaccharides (Green et al., 2007)

Amylopectine : Amidon trouvé dans les plantes alimentaires comme les graines

Amylose : Amidon trouvé dans les plantes alimentaires comme les graines

Carraghénane : Fibre soluble présente dans l'extrait d'algues et utilisée comme épaississant et stabilisant alimentaire.

Cellulose : Fibre insoluble ; présente dans les couches des sons des céréales, des graines, des peaux comestibles et des écorces.

Sirop de maïs : Amidon hydrolysé, présent dans les aliments transformés.

Dextrines Amidon : présent dans les aliments transformés

Glycogène : Amidon animal ; présent dans la viande et le foie

Hémicellulose : Fibre insoluble ; présente dans les couches de son des céréales, des graines, des peaux comestibles et des écorces

Inuline : Fibre soluble ; présente dans les topinambours

Sucre inverti : Saccharose hydrolysé ; présent dans les aliments transformés

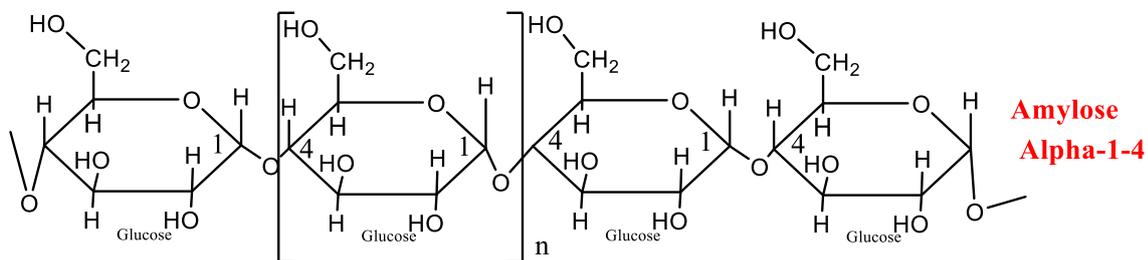
Lignine : Fibre insoluble ; présente dans les parois cellulaires des plantes

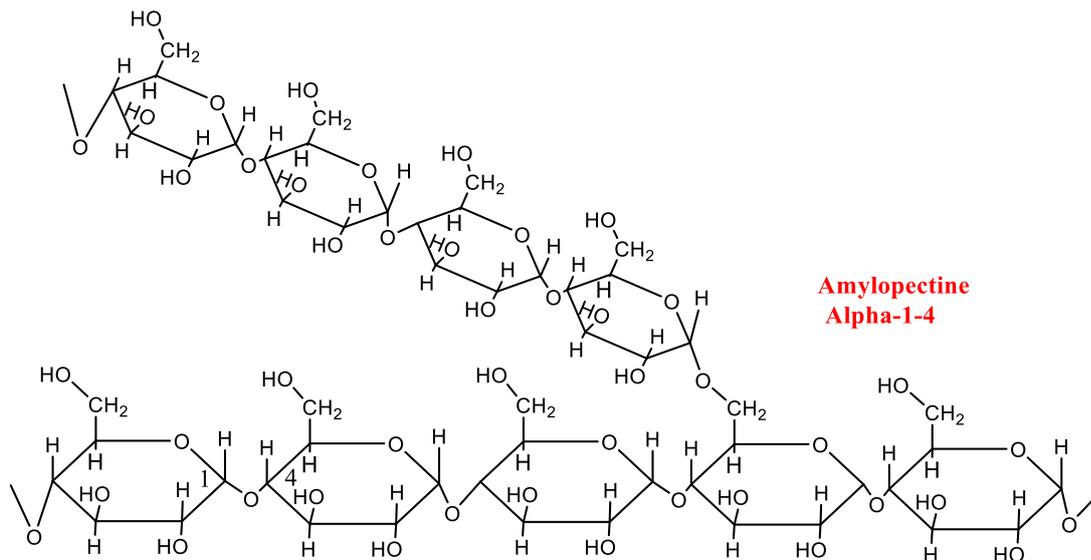
Pectines : Fibre soluble ; présente dans les pommes

2.4.1. Amidon

L'amidon végétal et le glycogène animal constituent la plus grande part de notre alimentation. Tous deux sont de hauts polymères d'hydrates de carbone qui sont dégradés en glucose. L'amidon est la forme de stockage de l'énergie pour la grande majorité du monde végétal. C'est un glucide qui se trouve à l'état naturel dans le blé, le maïs, la pomme de terre ou le pois. Si l'amidon est principalement extrait de ces plantes, il est également présent dans beaucoup d'autres : riz, légumes secs, manioc, patate douce, banane... L'amidon extrait de tubercules ou de racines prend le nom de « féculé » : c'est donc le cas pour l'amidon de pomme de terre. Il se constitue au cours du processus de photosynthèse qui caractérise le milieu végétal. Il est indispensable à la reproduction et à la croissance des plantes.

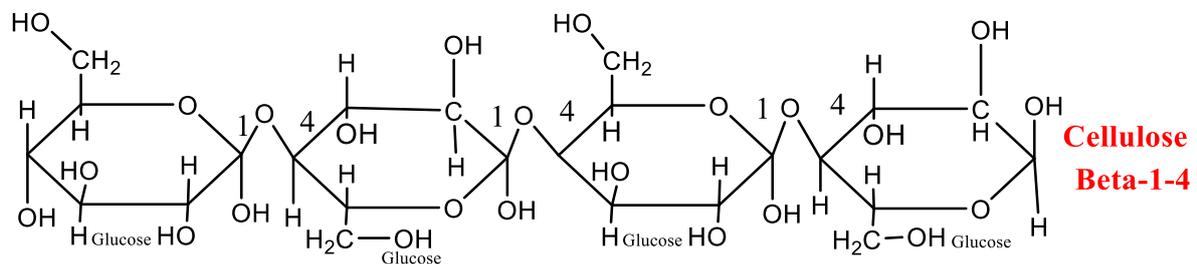
L'amidon est un polymère de glucose (plusieurs milliers d'unités de glucose) agencé en chaînes linéaires (**appelées amylose**) ou ramifiées (**appelées amylopectine**) dont le ratio varie en fonction de la source botanique.





2.4.2. Cellulose

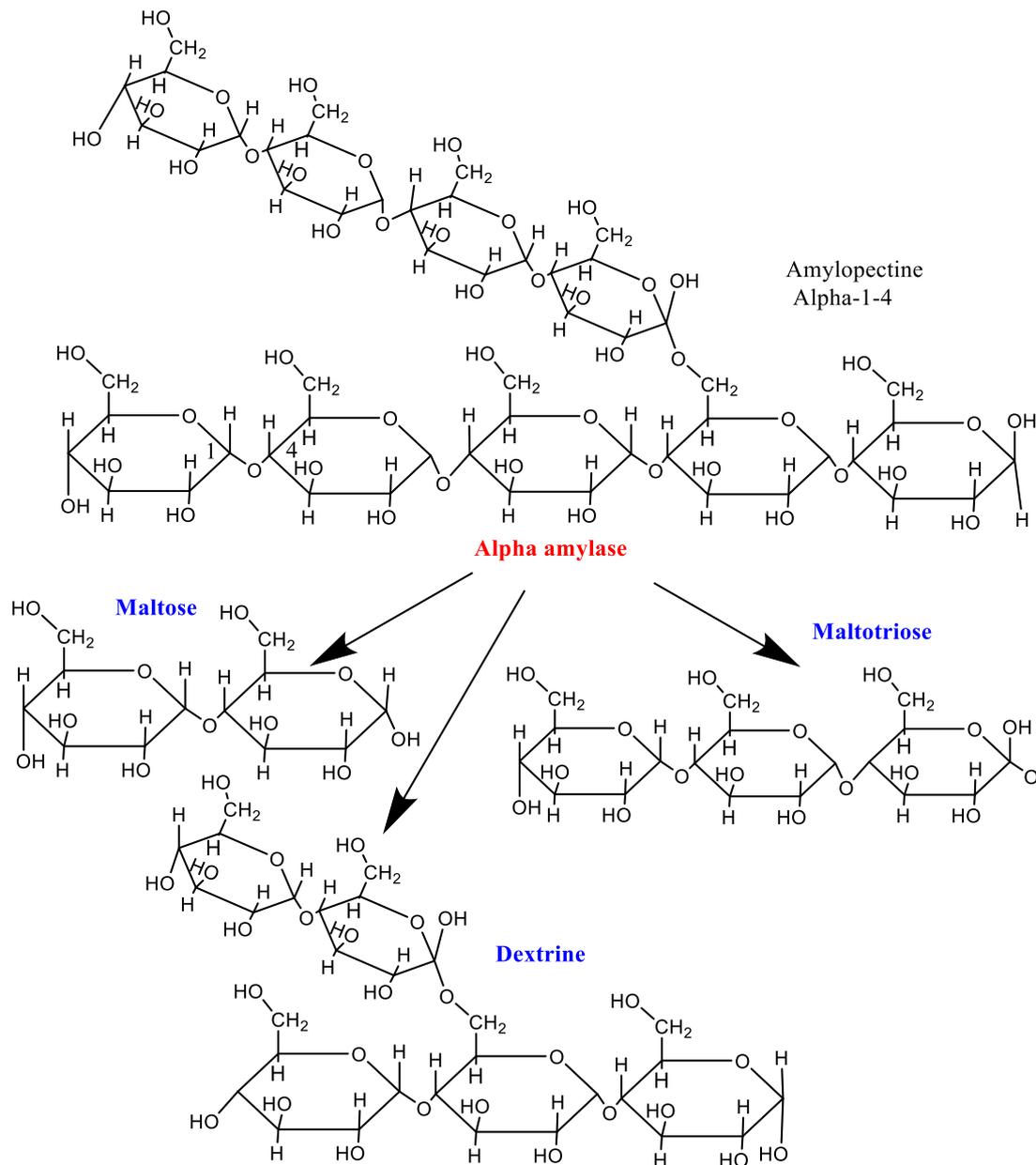
La cellulose (C₆H₁₀O₅) n'est l'un des polymères organiques les plus répandus sur la planète. C'est un composant structural important de la paroi cellulaire primaire des plantes vertes, de diverses formes d'algues et d'oomycètes. C'est un polysaccharide constitué d'une chaîne linéaire de plusieurs centaines à plusieurs milliers d'unités de d-glucose liées β (1 → 4).



2.5. Digestion et absorption

2.5.1. Digestion des glucides

L'amidon et le glycogène sont digérés essentiellement par l'enzyme pancréatique α-amylase et à moindre degré par l'α-amylase salivaire.



2.5.2. Au niveau de la salive et la lumière intestinale

- ❖ L' α -amylase clive les liaisons α -1,4, mais pas les liaisons α -1,6.
- ❖ L'hydrolyse des liaisons α -1,4 se fait mal au voisinage des points des ramifications, les liaisons α -1,6 ne sont pas attaquées. On obtient un mélange de maltose α , de maltotriose et de dextrines limites formées d'oligosides branchés.

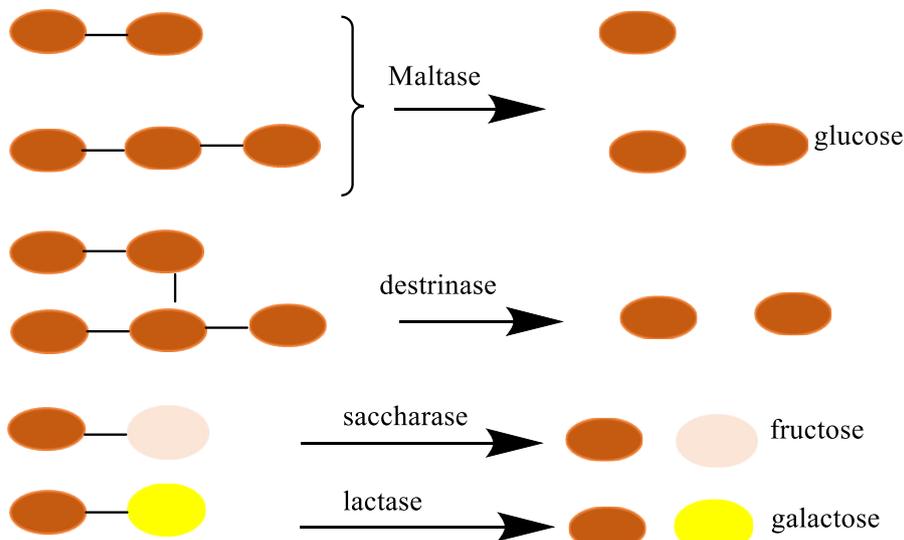
2.5.3. Au niveau de la bordure en brosse intestinale

- ❖ C'est l'amylo α -1,6-glucosidase intestinale « enzyme débranchante » ou encore dextrinase qui permet l'hydrolyse des dextrines limites en catalysant l'hydrolyse de la liaison α -1,6 glucosidique de points de branchement
- ❖ La maltase, la dextrinase ainsi que d'autres oligosaccharidases sont situées sur la surface des cellules intestinales :

- La maltase clive le maltose et le maltotriose en molécules de glucose.
- La saccharase (β -fructosidase) dégrade le saccharose apporté par les fruits et légumes en fructose et glucose.
- La lactase (β -galactosidase), est responsable de la dégradation du lactose en glucose et galactose

Au total la digestion des glucides alimentaires conduit essentiellement au **glucose, fructose galactose**.

❖ ces monosaccharides : glucose, fructose galactose sont transportés dans les cellules de l'épithélium intestinal, puis dans le sang.



2.6.Absorption des glucides

Seuls les oses passent facilement à travers les membranes cellulaires, or les glucides présents dans les aliments sont souvent des oligosides comme le lactose et saccharose et des polysides : amidon et glycogène. Ces osides doivent être hydrolysés en oses pour être absorbés par l'intestin et transportés dans le sang.

Exclusivement sous forme de **monosaccharides** —> jéjunum

Les sucres absorbes —> sang veineux mésentérique —> portal

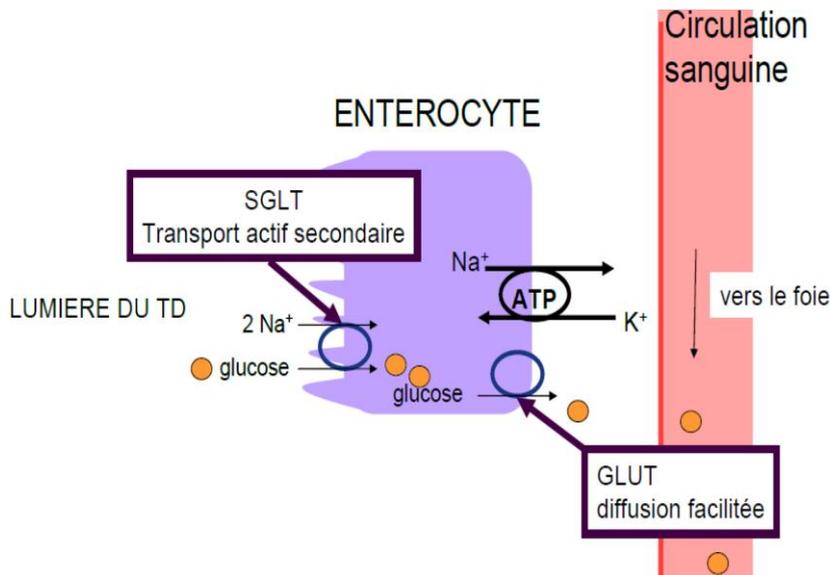
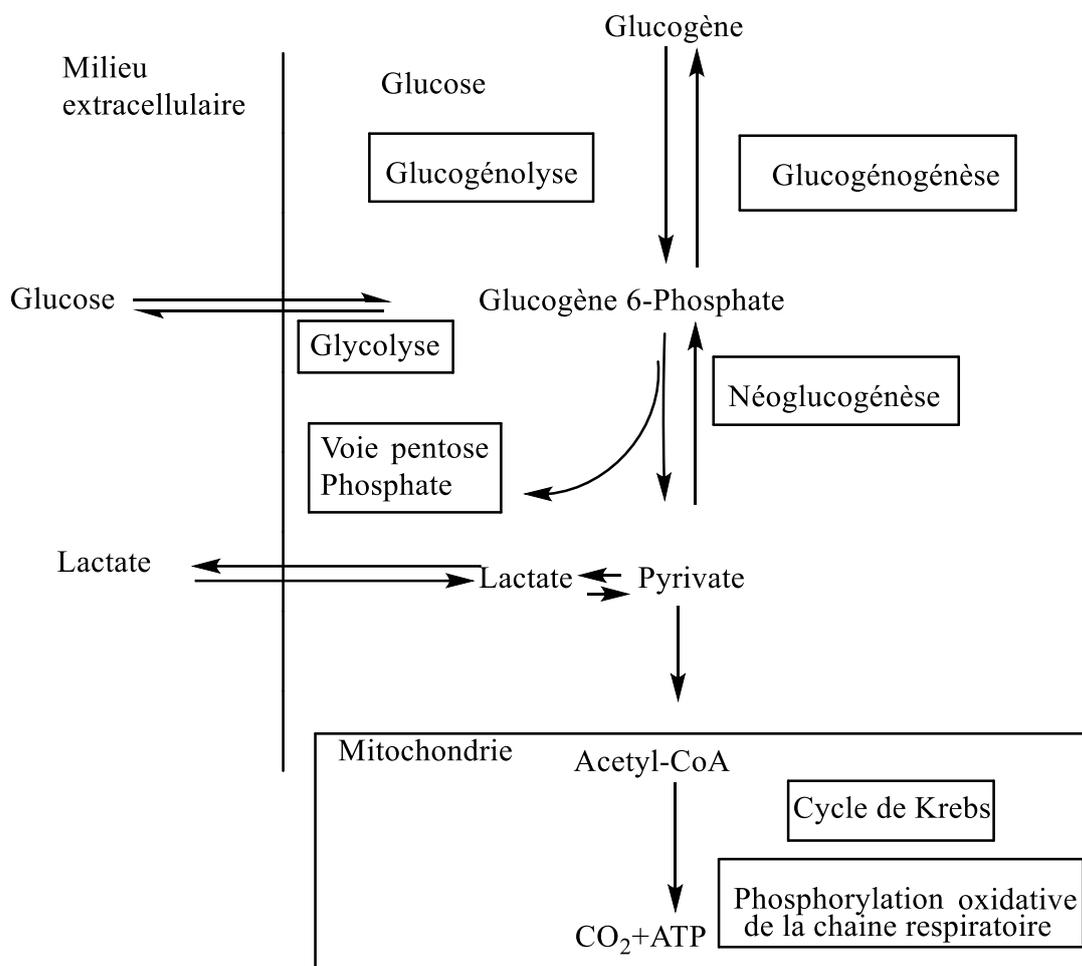


Figure 0:1: Absorption des monosaccharides

2.7. Métabolisme du glucide

La dégradation du glucose en pyruvate, la glycolyse, occupe une place importante dans la biochimie cellulaire. Elle se déroule dans le cytoplasme de toute cellule somatique. Le **cycle de Krebs** et la chaîne respiratoire viennent se greffer sur le chemin de la production d'énergie. L'excès de glucose rejoint le métabolisme du glycogène pour une mise en réserve. Si le glucose devait manquer à la cellule, il peut être synthétisé à partir du pyruvate lors de la **gluconéogenèse**. Les polysaccharides absorbés via l'alimentation sont progressivement découpés en monosaccharides. Ils franchissent sous cette forme la barrière intestinale et parviennent dans la circulation sanguine. La concentration sanguine moyenne en glucose est de 80-120 mg/dl. Les monosaccharides parviennent dans le cytoplasme de leurs cellules cibles grâce à des transporteurs spécifiques.

Principales voies du métabolisme glucidique



2.7.1. Catabolisme glucidique

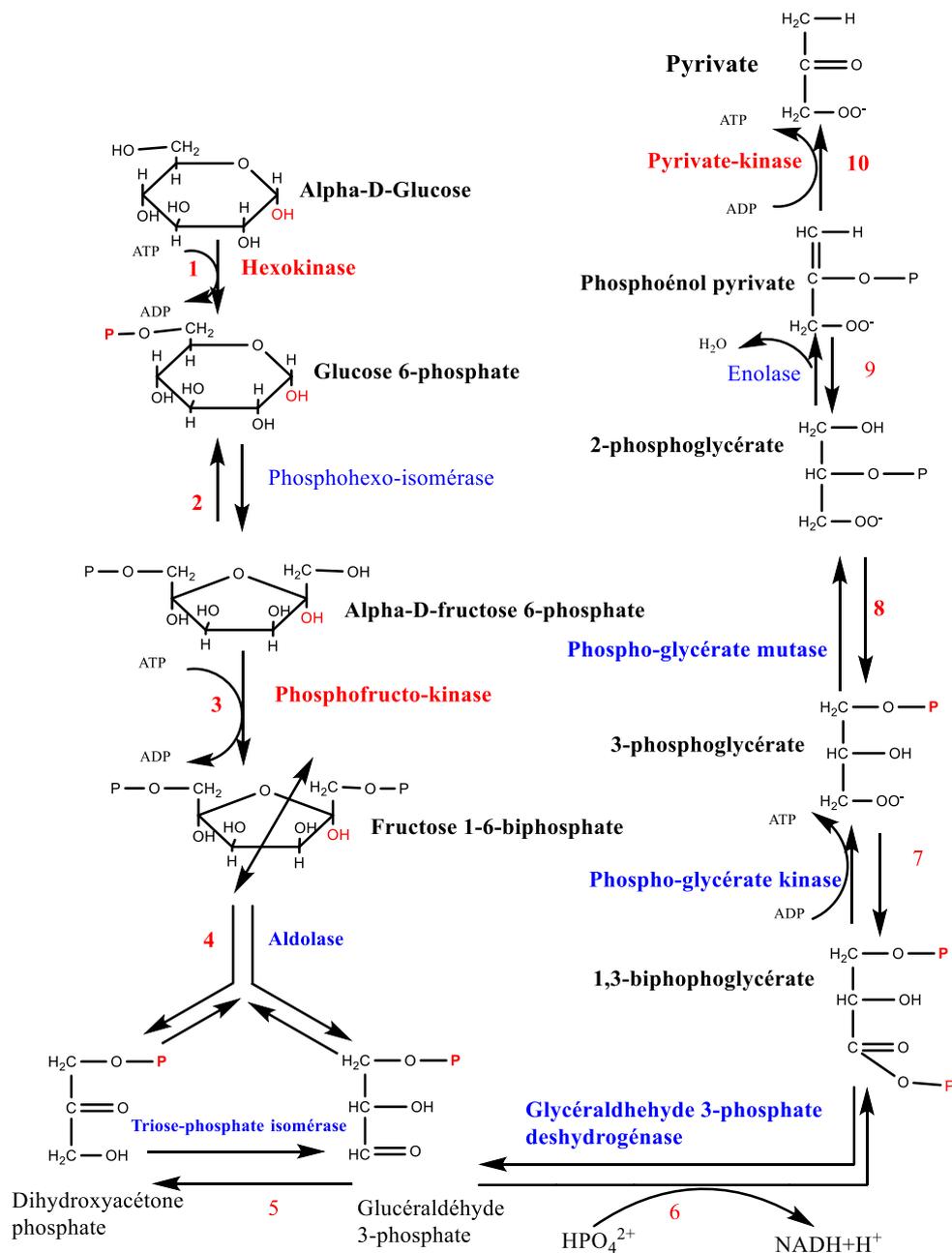
2.7.1.1. La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof)

Le glucose est métabolisé en pyruvate par glycolyse, un processus indépendant de la disponibilité en oxygène. Il existe deux phases de la glycolyse :

Phase I: Investissement d'énergie (**Réactions 1-5**): C'est une phase préparatoire de la glycolyse. Ici le sucre à 6 C (glucose) est phosphorylé et coupé en deux parties (3C: glycéraldéhyde 3P) avec consommation de 2 molécules d'ATP.

Phase II: Récupération d'énergie (**Réactions 6-10**): les deux molécules de glycéraldéhyde 3P sont converties en pyruvate avec formation de 4 molécules d'ATP. Le rendement net est de 2 molécules d'ATP. On a également la formation de 2 molécules de NADH qui peuvent être transformées en ATP grâce à la respiration mitochondriale.

Dégradation du glucose ou glycolyse (voie d'Embden-Meyerhof)



Bilan énergétique

La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

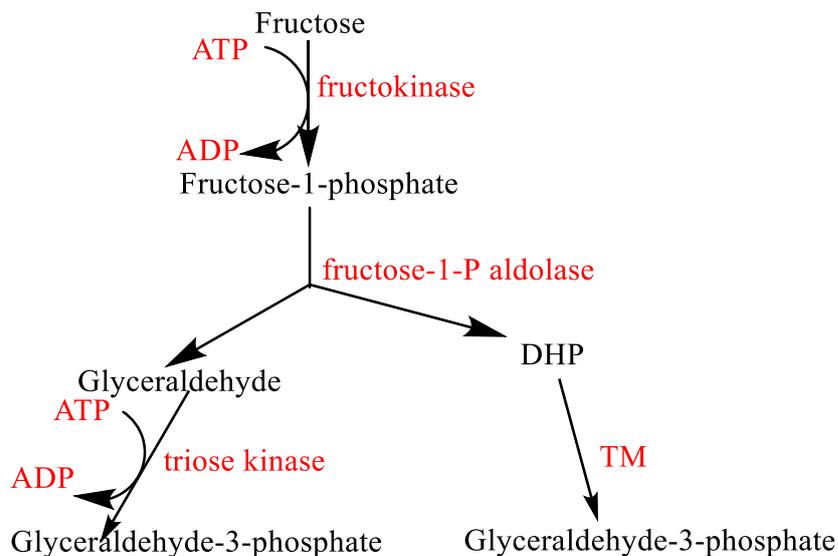
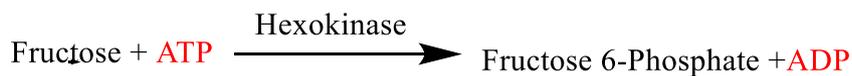
- Activation du glucose avec consommation d'énergie (2 ATP) :
- Formation du glyceraldéhyde.
- Synthèse du pyruvate et formation de molécules riches en énergie (4 ATP et 2 NADH, H^+) :
 - Les deux premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.
 - Les deux derniers ATP du phosphoénolpyruvate au pyruvate.

- Les deux NADH, H⁺ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-Biphosphoglycérate.

Le bilan global de la glycolyse est : Glucose + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD⁺ -----> 2 pyruvates + 2 ATP + 2 H₂O + 2 NADH, H⁺

2.7.1.2.Métabolisme du fructose

Comme l'absorption du fructose ne dépend pas de l'insuline, celui-ci est employé comme remplaçant de sucre chez les diabétiques. La première phosphorylation conduit au fructose -1-phosphate et le fructose entre dans la glycolyse seulement au niveau du glycéraldéhyde- 3-phosphate; le gain énergétique est de **2ATP** par molécule, comme dans le cas du glucose. Une petite fraction du fructose traverse le foie et parvient non modifier dans le sang. Le fructose est obtenu par hydrolyse du saccharose (le sucre de table, qui est un disaccharide de fructose et glucose) et il est présent lui-même dans de nombreux aliments (fruit, légumes, miel...)

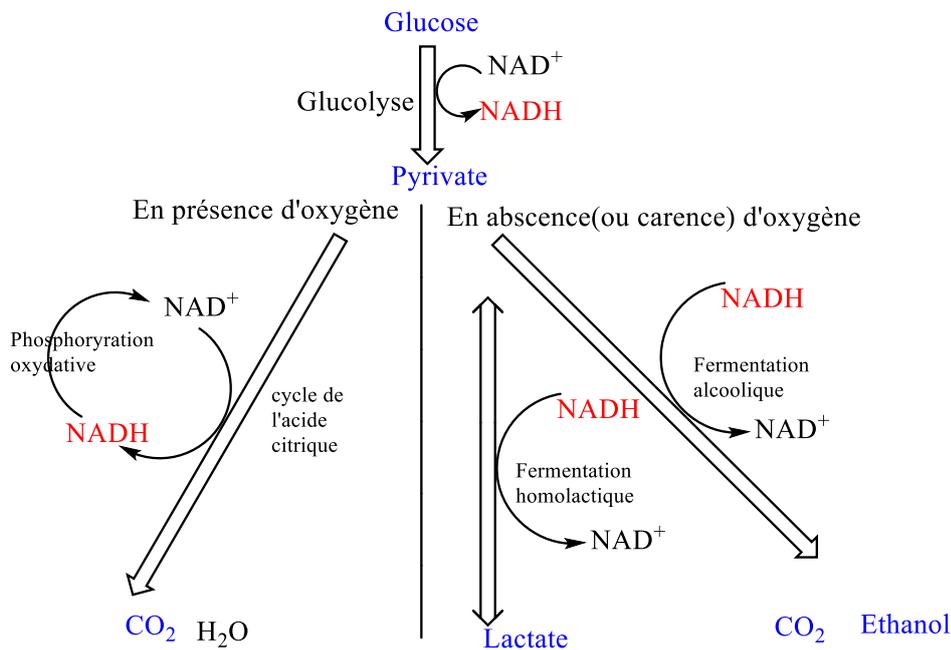


2.7.1.3.Métabolisme du galactose

Il n'y a pas d'hydrate de carbone essentiels, tous peuvent être biosynthétisés. Pour le fructose, le chemin réactionnel passe par le glucose et le sorbitol. Le galactose, constituant du lactose (le sucre du lait), est nécessaire à la biosynthèse de multiples glycoprotéines et glycolipides. Il est converti en UDP-galactose dans le foie et est utilisé sous cette forme comme élément de synthèse. Pour servir de source d'énergie, l'UDP-galactose doit d'abord être converti en UDP-glucose(épimérisation). Ce dernier entre ensuite dans la glycolyse. Le galactose est obtenu par hydrolyse du lactose (le sucre du lait, qui est un disaccharide de glucose et galactose).

$$\Delta G^{\circ} = - 235 \text{ KJ/mole}$$

Les 3 destins du pyruvate

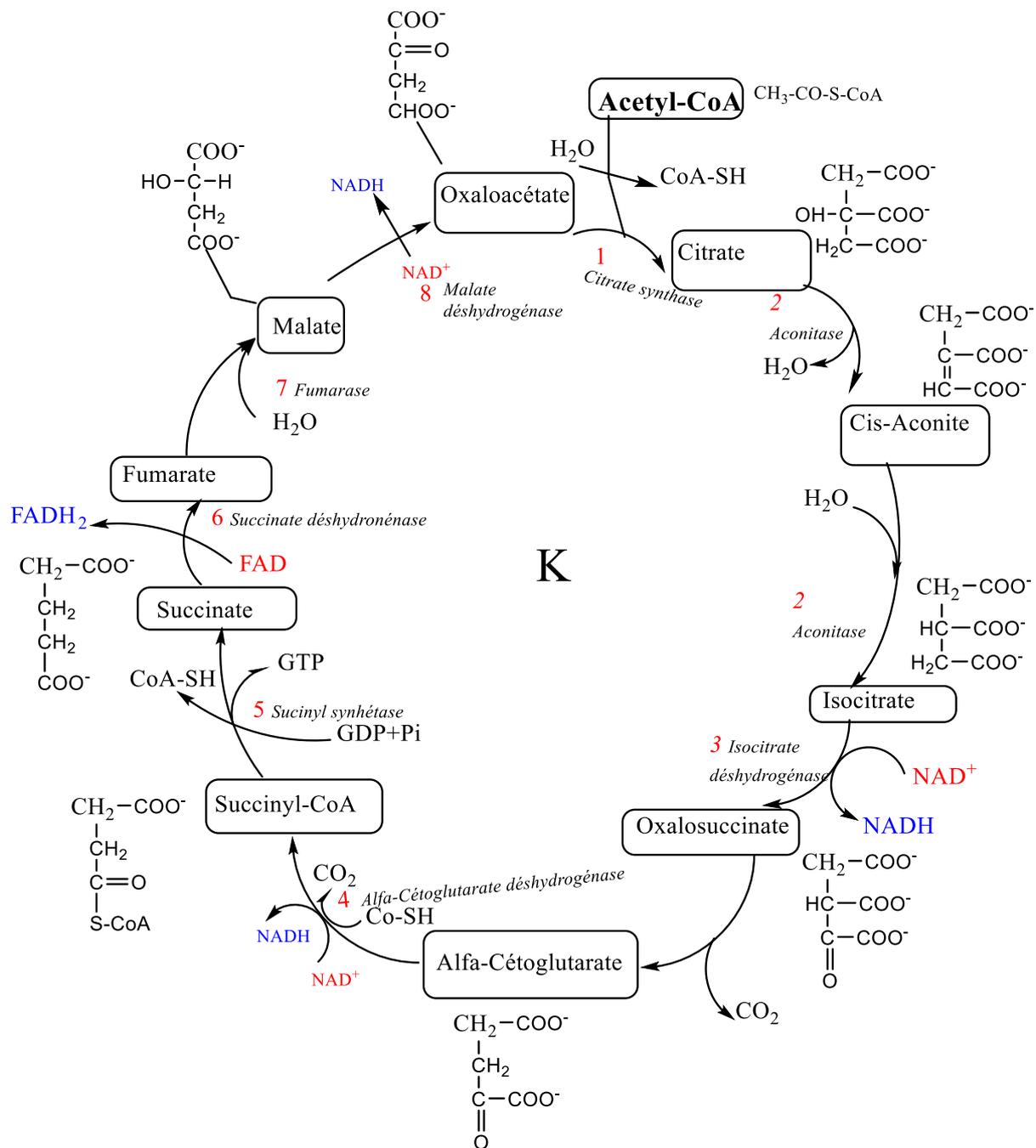


La respiration est 19 fois plus efficace que la glycolyse dans la production d'ATP. Pourquoi donc la glycolyse?

- ❖ Parce que ça peut être 100 fois plus rapide dans la production d'ATP
- ❖ La glycolyse peut fournir de l'énergie en anaérobiose
- ❖ C'est la première partie nécessaire pour l'oxydation complète du glucose qui fournit beaucoup d'énergie Effet Pasteur: la levure utilise bien plus de glucose en anaérobiose qu'en aérobie.

2.7.1.5. Le cycle de Krebs

La glycolyse canalise l'oxydation anaérobie du glucose vers le pyruvate, au-delà le cycle de l'acide citrique assure la relève aérobie.



Bilan du cycle de Krebs

Comme dit précédemment, en aérobie l'acétylcoenzyme A entre dans le cycle de Krebs. Un tour de cycle, c'est-à-dire l'utilisation d'une molécule d'acétylcoenzyme A permet la formation :

- 3 NADH, H⁺ qui permettront théoriquement la formation de 3 ATP chacun au niveau de la chaîne respiratoire (2,5 ATP en réalité), et donc au total la formation de 9 ATP (7,5 ATP en réalité).
- 1 FADH₂ qui permettra théoriquement la formation de 2 ATP au niveau de la chaîne respiratoire (1,5 ATP en réalité).

➤ 1 ATP.

De cette manière une molécule d'acétylcoenzyme A permet la formation théorique de 12 ATP (10 ATP en réalité).

2.7.1.6. Bilan énergétique du catabolisme glucidique

1) En anaérobie

Bilan de la glycolyse : formation de **2 ATP** et de **2 NADH, H⁺** (qui seront utilisés dans la formation du lactate).

2) En aérobie

- ❖ Bilan de la glycolyse : formation théorique de **8 ATP**.
- ❖ Bilan du catabolisme du pyruvate : formation de **3 ATP** par molécule de pyruvate en théorie et donc de **6 ATP** en théorie pour une molécule de glucose.
- ❖ Bilan du cycle de Krebs : en théorie **12 ATP** par molécule d'acétylcoenzyme A et donc en théorie **24 ATP** pour une molécule de glucose.

Le bilan global théorique de la dégradation d'une molécule de glucose en aérobie est donc de **38 ATP** qui ne sont pas immédiatement mobilisable car la majorité des **ATP** formés proviennent de la phosphorylation oxydative.

Il est important de préciser ici que certains ouvrages parlent d'un bilan global théorique de **36 ATP** ; cette différence est explicable par le type de navette utilisée (Phosphorylation oxydative).

2.7.2. Voie des pentoses phosphates

2.7.2.1. Introduction :

La voie des pentoses phosphate appelée également voie du 6 phosphogluconate ou voie de DICKENS HORECKER est une autre voie du catabolisme du glucose selon un mode oxydatif sur le **C1** et en présence de **NADP⁺**. Elle ne produit pas **d'ATP** ni **NADH**, mais elle exerce deux fonctions importantes :

- ❖ La production de **NADPH, H⁺** nécessaire pour la biosynthèse des **acides gras**, du **cholestérol** et des **hormones stéroïdes** dans les tissus à forte activité anabolique (foie, glande surrénale, glande mammaire en lactation) ainsi qu'à la réduction du glutathion des globules rouges.
- ❖ La production du ribose 5 phosphate pour la biosynthèse des nucléotides précurseurs des acides nucléiques, et celle des coenzymes de structure nucléotidique : **NAD⁺, NADP⁺, FAD**, coenzyme A.

D'autre part elle catalyse l'inter conversion des oses à **3, 4, 5, 6, 7** atomes de carbone dans une série de réactions non oxydatives.

2.7.2.2. Réactions de la voie des pentoses phosphate :

La voie des pentoses phosphate se déroule dans toutes les cellules ; elle est localisée dans le cytoplasme où le NADPH, H⁺ est nécessaire (foie, tissu adipeux, glande mammaire en lactation, glandes surrénales, testicules, ovaires, placenta et érythrocytes). Son activité est assez différente d'un tissu à l'autre, en fonction du besoin en NADPH, H⁺ ou en ribose.

NB : Elle est très faible dans le muscle où les synthèses réductrices sont rares et le glucose est réservé à la production d'énergie.

On peut distinguer dans la voie des pentoses phosphate deux parties :

- ❖ Une partie oxydative irréversible, au cours de laquelle le NADPH, H⁺ et le ribulose-5-phosphate sont produits.
- ❖ Une partie non oxydative, réversible, couplant la voie des pentoses phosphates à la glycolyse.

Toutes les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques.

2.7.2.2.1. Phase oxydative :

Le point de départ de la voie des pentoses phosphate est le **glucose 6 phosphate qui** provient du glucose par la réaction catalysée par l'hexokinase. Après une double oxydation, le glucose 6 phosphate donne le ribulose -5-phosphate qui est finalement transformé en ribose-5-phosphate. Les deux oxydations libèrent chacune un NADPH, H⁺.

1. Première oxydation :

Le glucose 6 phosphate est converti en 6 phospho-gluconolactone grâce à la glucose 6 phosphate déshydrogénase. Il y a formation de la première molécule de **NADPH, H⁺. G6P⁺ NADP⁺ G6PD 6 phospho-gluconolactone + NADPH, H⁺**

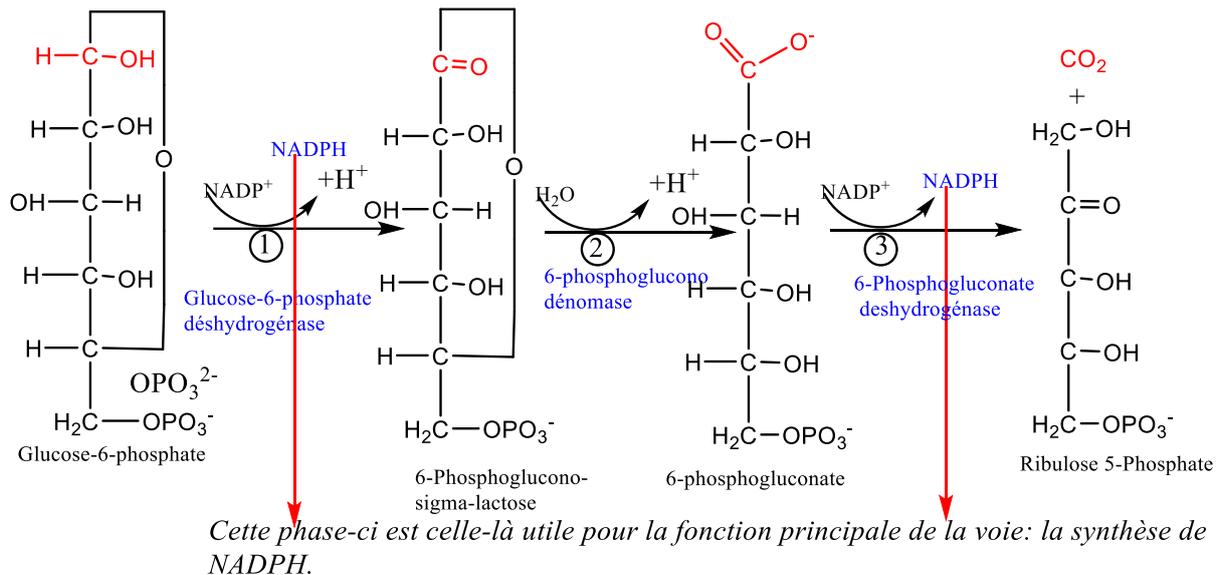
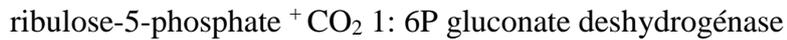
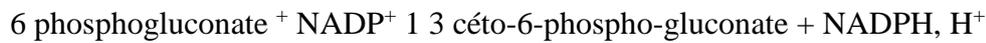
Cette première réaction est l'étape limitante de cette voie (la G6PD est l'enzyme limitante de la voie des pentoses phosphate).

Décyclisation : consécutivement une rupture du cycle du glucose a lieu grâce à l'apport d'eau et à l'aide de la glucono-lactonase. Il se produit du 6 phosphogluconate.

6 phospho-gluconolactone + H₂O Lactonase 6 phosphogluconate + H⁺

2. Deuxième oxydation :

Dans cette réaction, le groupement –OH sur le C3 est oxydé en groupement cétone grâce à la 6 phosphogluconate déshydrogénase qui transfère l'hydrogène sur le NADP⁺ pour le transformer en NADPH, H⁺. Le produit intermédiaire formé est le 3 céto-6- phosphogluconate qui va libérer spontanément du CO₂ (décarboxylation) et du ribulose-5 phosphate.

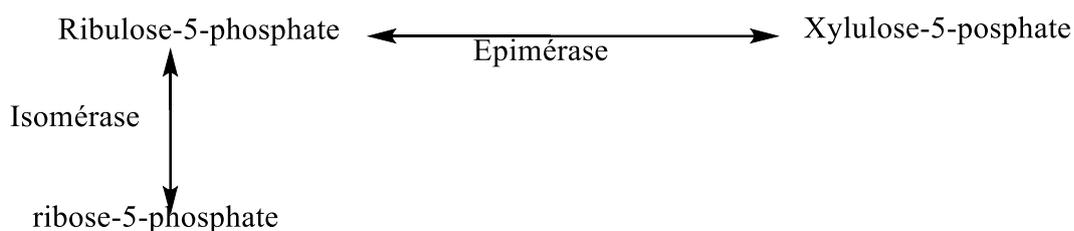


2.7.2.2.2. Phase non oxydative

1) Isomérisation du ribulose-5-phosphate :

Le ribulose-5-phosphate peut alors servir de substrat à deux enzymes différentes :

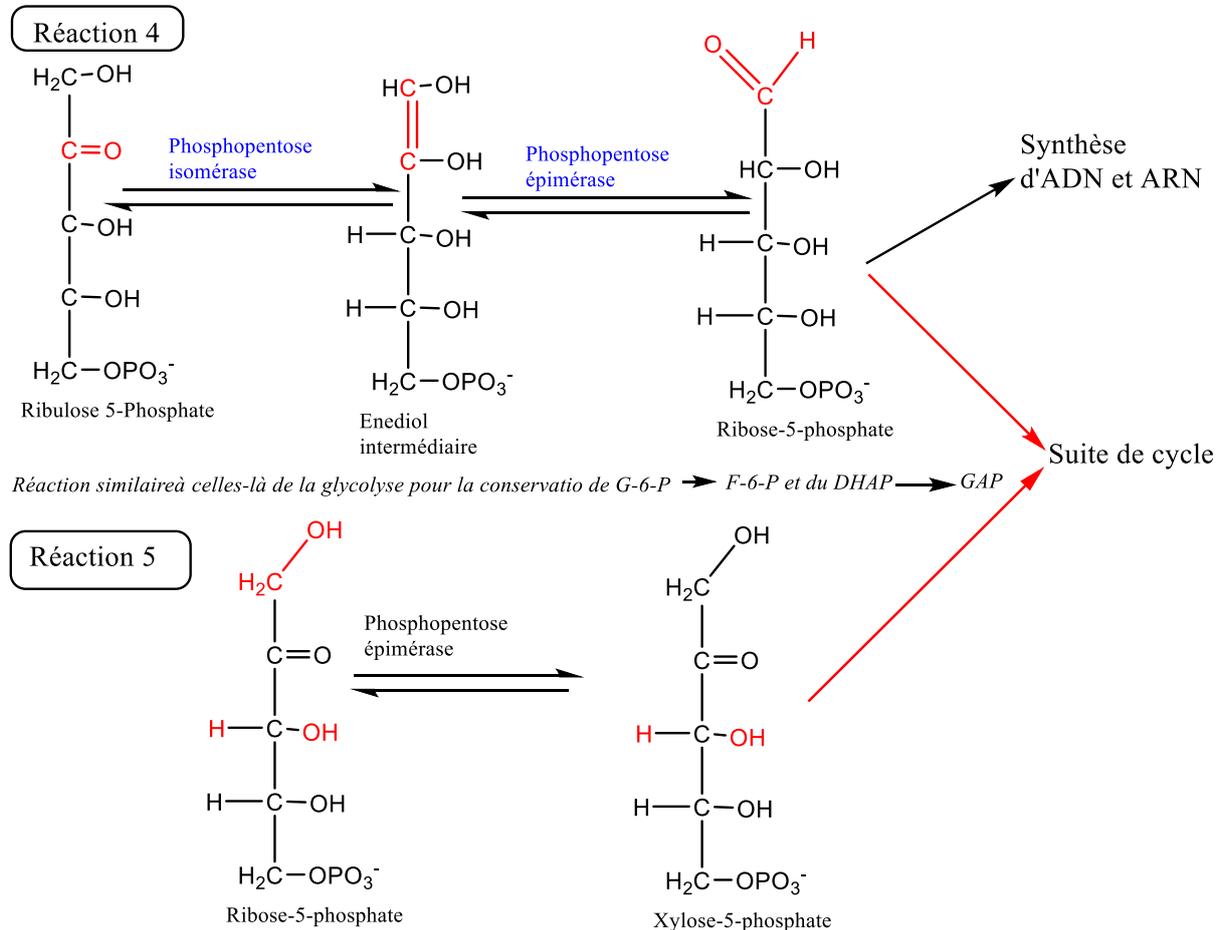
- La ribulose-5-phosphate-3-épimérase qui modifie la configuration de la molécule autour du carbone 3, provoquant la formation d'un épimère, le xylulose-5-phosphate.
- La ribose-5-phosphate isomérase qui transforme le ribulose-5-phosphate en ribose-5-phosphate par isomérisation.



Pour les cellules qui utilisent le ribose-5-phosphate en vue de synthétiser des nucléotides (exemple : division cellulaire), la voie des pentoses phosphate se termine ici. Par contre s'il y a

besoin de plus de NADPH, H⁺, les molécules de ribose-5-phosphate et de xylulose-5 phosphate s'engagent dans la deuxième partie de la voie des pentoses phosphate pour fournir des produits intermédiaires de la glycolyse.

Phase 2 : réorganisation par isomérisation ou épimérisation (4 et 5)



2) Première transcétolisation

La réaction de transcétolisation consiste à transférer un groupement **cétol (CH₂OH – CO)** du **xylulose-5-phosphate** au **ribose-5-phosphate**. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la transcétolase qui fonctionne en présence de TPP (pyrophosphate de thiamine). Ainsi on obtient le sédoheptulose-7-phosphate et le 3 phospho D glycéraldéhyde.

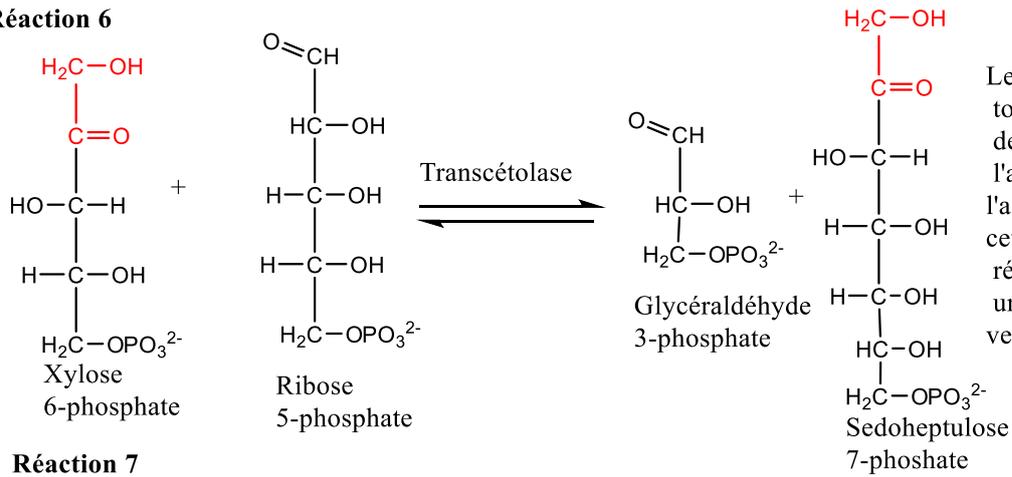
3) Transaldolisation

La réaction de transaldolisation consiste à transférer un groupement dihydroxy-acétone (CH₂OH– CO – CH₂OH) du sédoheptulose-7-phosphate au 3 phospho D glycéraldéhyde. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la transaldolase qui fonctionne sans coenzyme. On obtient ainsi l'érythrose-4-phosphate et le fructose-6-phosphate

4) Deuxième transcétolisation

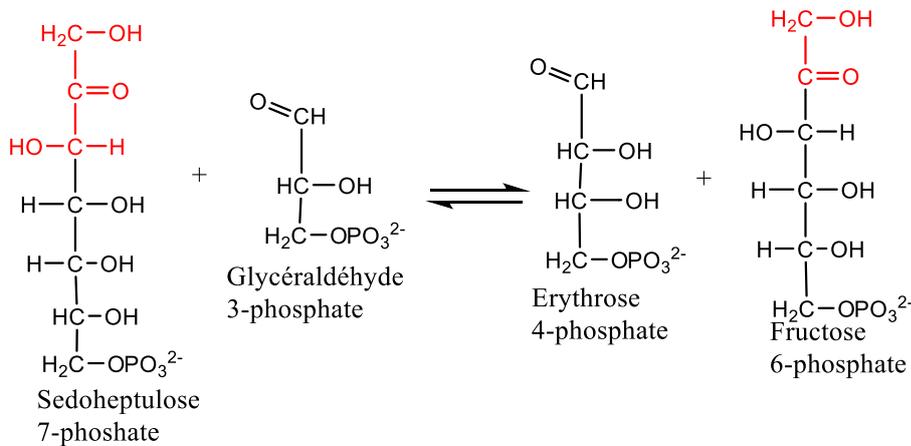
La transcétolase transfère le groupement cétole du **xylulose-5-phosphate** à l'**érythrose-4-phosphate**. On obtient ainsi du **fructose-6-phosphate** et du 3-phospho D glycéraldéhyde. Ces deux enzymes créent un lien réversible entre la voie des pentoses phosphates et la glycolyse. La transcétolase transfère une unité à 2 carbones et la transaldolase transfère une unité à 3 carbones. L'ose donneur de C est toujours un cétose alors que l'accepteur est toujours un aldose

Réaction 6

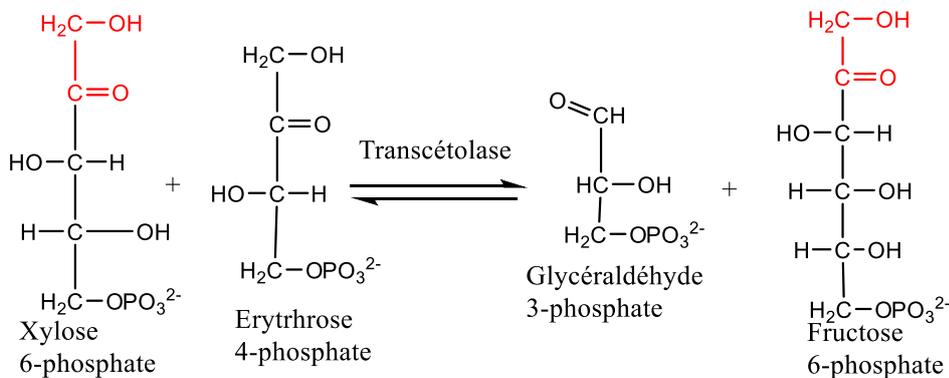


Le cétose est toujours donneur des carbones et l'aldose est l'accepteur. La cetose après la réaction devient un aldose et vice-versa

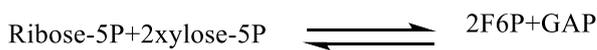
Réaction 7



Réaction 8



Bilan total



C5 + C5 == => C3 + C7 : Transcétolase

C7 + C3 == => C4 + C6 : Transaldolase

C5 + C4 == => C3 + C6 : Transcétolase

Résultat: formation de 2 hexoses et d'un triose à partir de 3 pentoses 2 xylulose 5P + ribose →
5P 2 F6P + 3PGA

2.7.2.2.3. Bilan global

La voie des pentoses phosphate est un processus au cours duquel 3 molécules de glucose 6 phosphate donnent naissance à 3 molécules de CO₂ et à 3 résidus à 5 atomes de carbone.

Ces résidus sont transformés pour régénérer 2 molécules de **G6P** et une molécule de glycéraldéhyde 3 phosphate.

$3 \text{ G6P} + 6 \text{ NADP} + 3 \text{ CO}_2 + 2 \text{ G6P} + \text{Glycéraldéhyde 3 phosphate} + 6 \text{ NADPH} + 6\text{H}^+$

2.7.3. Glycogénogénèse

La néoglucogénèse est la formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le **pyruvate**, le **lactate**, le **glycérol** et la plupart des **acides aminés**. Chez les animaux supérieurs, elle se produit essentiellement dans le **foie** et, à un moindre degré dans le **cortex rénal**. Ses réactions sont les mêmes chez les **animaux**, les **végétaux**, les **champignons** et les **micro-organismes**

la synthèse du glucose soit thermodynamiquement favorable. Les étapes 1, 8 et 10 de la néoglucogénèse sont donc catalysées par des enzymes différentes de celles de la glycolyse : la transformation 1 nécessite plusieurs étapes catalysées par des enzymes mitochondriales et cytosoliques, les réactions 8 et 10 sont des hydrolyses.

2.7.4. Régulation des glucides

La glycogénolyse et la glycogénogénèse sont des mécanismes inverses et alternatifs qui sont dirigés par des signaux régulateurs importants qui lorsqu'ils activent l'un, ils inhibent l'autre. La glycogénolyse et la glycogénogénèse ne peuvent donc pas avoir lieu en même temps.

a) Le glucagon et les catécholamines

En effet, les catécholamines (adrénaline) au niveau des muscles et le glucagon au niveau du foie entraînent l'activation de protéines kinases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :

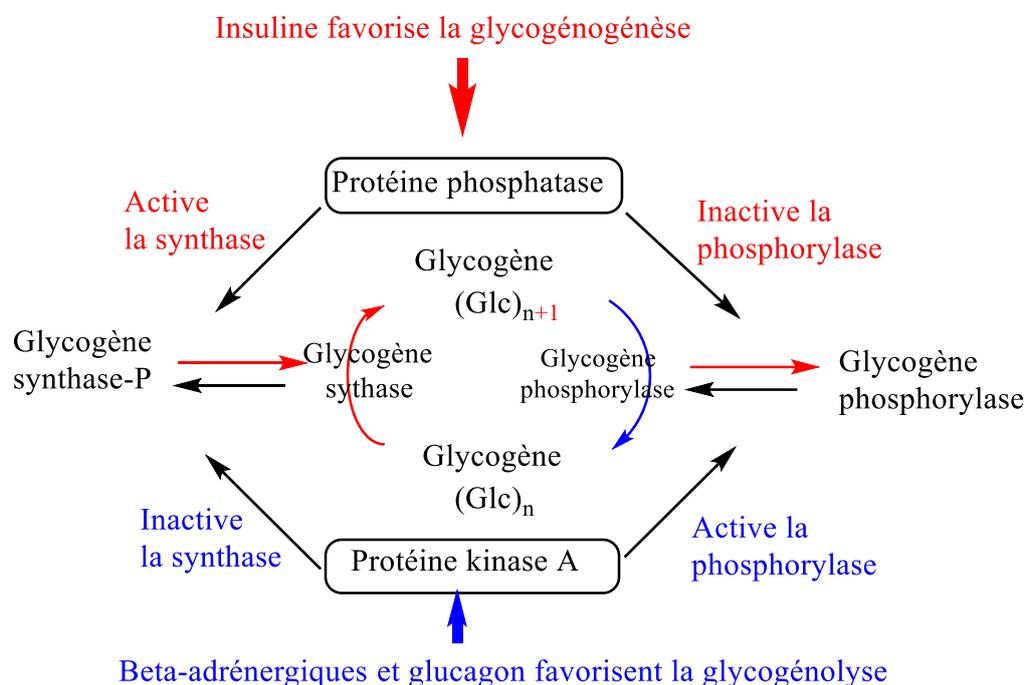
- ❖ La phosphorylation de la glycogène-synthase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénogénèse.
- ❖ La phosphorylation de la phosphorylase-kinase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénolyse.

b) L'insuline

L'insuline aura un effet inverse au niveau du foie et ceci en agissant à différent niveau de la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène :

- ❖ L'insuline et l'augmentation de glucose (et donc de glucose-6-phosphate) entraîne l'activation de la glucokinase (foie), induisant une diminution de la glycémie. On note que l'hexokinase, qui a la même fonction catalytique que la glucokinase, est moins spécifique d'un tissu et est inhibée par le glucose-6- phosphate.
- ❖ L'insuline entraîne l'activation de phosphatases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :
 - La déphosphorylation de la glycogène-synthase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénogénèse.
 - La déphosphorylation de la phosphorylase-kinase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénolyse.

Régulation du métabolisme du glycogène



2.7.5. Trouble liée au métabolisme

Diabète sucré

L'insuline produite dans le pancréas provoque une diminution de la glycémie, en particulier en agissant sur la musculature squelettique, le tissu adipeux et le foie. En cas de diabète sucré, il existe une carence absolue (type 1) ou relative (type 2) en insuline. La régulation du glucose sanguin est perturbée. Dans le cas extrême, la concentration en glucose augmente jusqu'à des valeurs de 400-1000 mg/dl (valeurs normales: 80-100 mg/l). De ce fait, davantage de protéines et de graisses sont dégradées et il y a une énorme perte en liquide et en électrolytes.

Pour le type 1, la thérapie repose sur l'injection parentérale d'insuline humaine produite par génie génétique. Pour le type 2, en raison de la résistance des tissus à l'insuline, l'alimentation et l'activité physique sont déterminantes en plus des antidiabétiques oraux et de l'insuline.

Anémie hémolytique (exemple du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase)

Un défaut dans le gène de la glucose-6-phosphate déshydrogénase se manifeste par une anémie hémolytique. Dans les érythrocytes, le déficit d'équivalents réducteurs (NADPH, H⁺) entraîne une diminution de la formation de glutathion réduit, qui protège les érythrocytes des agents oxydants. Les membranes des érythrocytes vieillissent très vite, ce qui conduit en définitive à

la destruction des globules rouges. Aucun traitement spécifique n'est possible, mais les crises hémolytiques peuvent être évitées en informant le patient et en évitant les facteurs déclenchants.

Galactosémie

Une galactosémie (incidence 1:55000) correspond à une perturbation du catabolisme du galactose et de ses métabolites. Elle est en général déclenchée par un déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase et est diagnostiquée par une augmentation de l'élimination de galactose dans les urines. La maladie provoque de sévères dommages au foie, la cataracte et des perturbations du fonctionnement cérébral. Une alimentation sans galactose et sans lactose tout au long de la vie est pour le moment la seule option thérapeutique.

Intolérance au fructose

L'intolérance au fructose (fréquence 1:20000) est provoquée par un déficit en aldolase B dans le foie. L'aldolase A qui reste disponible, dégrade quant à elle le fructose-1,6-biphosphate très lentement. Ceci conduit à un engorgement en substrat dans le foie, les reins et la muqueuse gastrique, ce qui réduit davantage la glycolyse et la dégradation du glycogène. Il en résulte une hypoglycémie systémique avec les symptômes correspondants. L'évolution ultérieure conduit à des dysfonctionnements hépatiques et à une hépatosplénomégalie, à un ictère, à des dysfonctionnements de la coagulation et à des dommages rénaux. Un régime sans fructose et sans saccharose doit être suivi tout au long de la vie.

Glycogénoses

Des perturbations du métabolisme du glycogène conduisent à des glycogénoses (maladie d'accumulation du glycogène). Elles sont dans l'ensemble relativement rares et sont en général autosomique récessives. Les trois les plus fréquentes sont les maladies de vonGeirke, de Frobés (Cori) et de McArdle

- ❖ La maladie de vonGeirke est due à une glucose-6-phosphatase défective. Il en résulte que le glucose ne peut être libéré ni par la dégradation du glycogène, ni à partir du galactose, du fructose ou des intermédiaire de la gluconéogénèse. Ceci explique l'hypoglycémie. Le glucose-6-phosphate accumulé dans le foie et les reins stimule la synthèse de glycogène et par conséquent son accumulation.
- ❖ Une amylo-1,6-glucosidase défective conduit à la maladie de Frobés. Le glycogène ramifié ne peut plus être dégradé et s'accumule dans le foie, les muscles et le cœur. La maladie a en général une évolution peu sévère.

- ❖ La maladie de McArdle est causée par un défaut dans le gène de la glycogène phosphorylase des muscles squelettiques. Le stock du glycogène ne peut plus servir à couvrir les besoins énergétiques et reste déposé dans les muscles. Il en résulte un dérèglement du métabolisme énergétique musculaire.

Carence en vitamine B1 (béribéri)

L'apport journalier recommandé en vitamine B1 (thiamine) est d'environ 1,7 mg. Les besoins exacts dépendent de la situation métabolique, c'est –à-dire que fièvre, travail musculaire accru et grossesse augmentent les besoins journaliers. En raison d'une alimentation déséquilibrée, par exemple chez les alcooliques chroniques, apparaissent des symptômes imputables à **une carence en thiamine**. Les cas de carence en thiamine sont rares dans les pays industrialisés. Cependant, les pays en voie de développement, dans lesquels le riz décortiqué (la balle contient de la thiamine) constitue la nourriture de base, sont fréquemment touchés par le béribéri. Les symptômes relativement peu spécifiques sont des anémies avec perte d'appétit et fatigue, des désordres neurologiques avec confusion mentale et faiblesse musculaire.

La thiamine pyrophosphate (TPP) est le coenzyme de la **pyruvate déshydrogénase** et de l'**acétylglutarate déshydrogénase**. La **transcétolase**, intervenant dans la voie des pentoses phosphate, ne peut également pas fonctionner sans TPP. Une carence en TPP a ainsi pour conséquence une augmentation de la concentration en pentose phosphate dans les érythrocytes, symptôme qui peut servir au diagnostic.

Lésion hépatique

L'activité sérique d'enzymes hépatocellulaires, telle que la **glutamatedéshydrogénase** (GLDH), permet de diagnostiquer des lésions hépatiques. L'enzyme fournit de l' α -cétoglutarate pour le cycle du citrate via une réaction anaplérotique (une **réaction chimique** qui produit un **métabolite**). Pour déterminer le degré de la lésion cellulaire dans le cas d'une maladie du foie, l'activité GLDH est rapportée aux activités de l'**aspartate aminotransférase** (ASAT, anciennement GOT) l'**alanine amino transférase** (ALAT, anciennement GPT). Alors que l'ASAT et l'ALAT proviennent en partie ou totalement du cytosol des hépatocytes, la GLDH ne provient que des mitochondries.

La quantité d'ASAT et d'ALAT augmente déjà en cas de lésions hépatiques légères, alors que la GLDH augmente seulement dans le sang quand non seulement les hépatocytes sont détruits, mais également quand leurs mitochondries sont déjà en train d'être détruites. L'activité GLDH

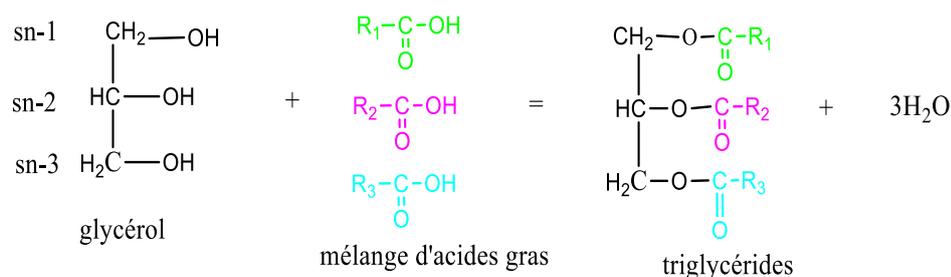
est déterminée par spectrophotométrie: la grandeur mesurée est la concentration en NADH, dont la diminution traduit la conversion de l' α -cétoglutarate et du NH_4^+ en glutamate et H_2O .

Chapitre 3 : Métabolisme des lipides

3.1. Définition

- ❖ Ce sont des molécules organiques insolubles dans l'eau (lipos) et solubles dans les solvants organiques apolaires comme benzène, chloroforme, éther, ...
- ❖ Ils sont caractérisés par la présence dans la molécule d'au moins un acide gras ou chaîne grasse.
- ❖ Sont rattachés aux lipides, en raison de leur insolubilité dans l'eau, le cholestérol, les stéroïdes, la vitamine D, qui sont des dérivés polyisopréniques.

Triacylglycérols (TAG), Diacylglycérols (DAG), Monoacylglycérol (MAC)



sn: numérotation stéréochimique

Quelques acides gras saturés

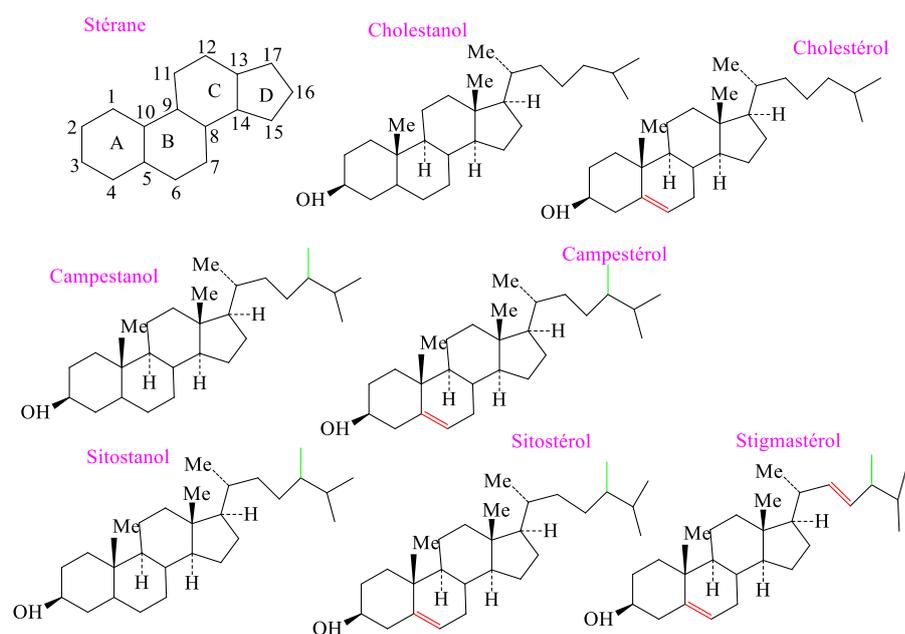
Nom d'usage	Structure	C :D
Acide caprylique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_6\text{-COOH}$	8 :0
Acide caprique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_8\text{-COOH}$	10 :0
Acide laurique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{10}\text{-COOH}$	12 :0
Acide myristique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{12}\text{-COOH}$	14 :0
Acide palmitique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{14}\text{-COOH}$	16 :0
Acide stéarique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{16}\text{-COOH}$	18 :0
Acide arachidique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{18}\text{-COOH}$	20 :0
Acide béhémique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{20}\text{-COOH}$	22 :0
Acide lignocérique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{22}\text{-COOH}$	24 :0
Acide cérotique	$\text{CH}_3\text{(-CH}_2\text{)}_{24}\text{-COOH}$	26 :0

Quelques acides gras insaturés

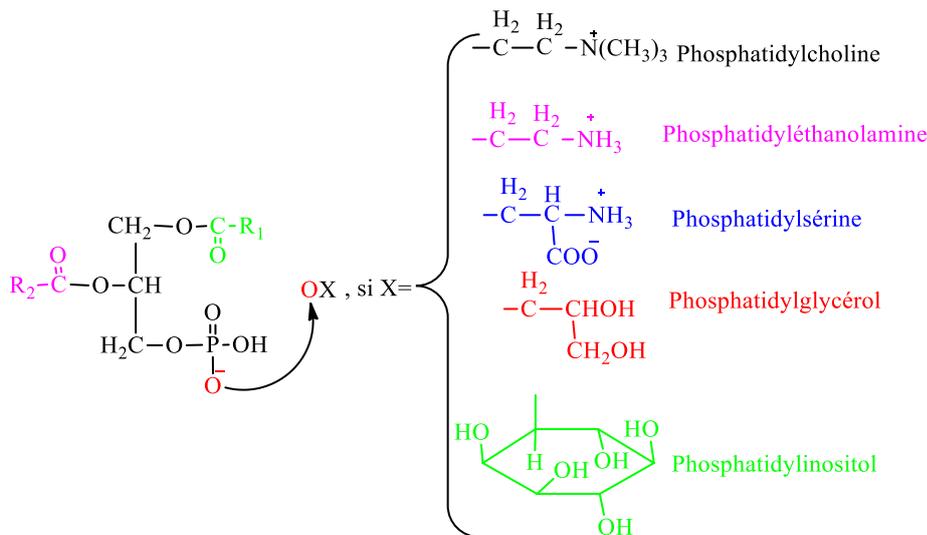
Nom d'usage	Structure	Δ^x	C :D	n-x
-------------	-----------	------------	------	-----

Acide myristoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	cis- Δ^9	14:1	n-5
Acide palmitoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	cis- Δ^9	16:1	n-7
Acide sapiénique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_8-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	tis- Δ^6	16:1	n-10
Acide oléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	cis- Δ^9	18:1	n-9
Acide élaïdique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	trans- Δ^9	18:1	n-9
Acide linoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_2(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	tout-Cis- $\Delta^{9,12}$	18:2	n-6
Acide linolélaïdique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_2(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	tout-trans- $\Delta^{9,12}$	18:2	n-6
Acide α -linoléinique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{9,12,15}$	18:3	n-3
Acide γ -linoléinique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3(-\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{8,11,14}$	18:3	n-6
Acide dihomom- γ -linoléinique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3(-\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{9,12,15}$	20:3	n-6
Acide arachidonique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_4(-\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{5,8,11,14}$	20:4	n-6
Acide eicosapentaénoïque	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_5(-\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{5,8,11,14,17}$	20:5	n-3
Acide clupanodonique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_5(-\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{7,10,13,16,19}$	22:5	n-3
Acide docoshexaénoïque	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_6(-\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	tout-cis- $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$	22:6	n-3

Stérol



Phospholipides



3.2. Rôle biologique

- Les lipides représentent environ 20 % du poids du corps.
- Ils sont une réserve énergétique mobilisable : 1g lipides → 9 Kcal
- Ils ont un rôle de précurseurs : stéroïdes, vitamines, prostaglandines.
- Deux acides gras polyinsaturés sont des facteurs nutritionnels essentiels car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent lui être apportés par l'alimentation. Ce sont des acides gras indispensables : acide linoléique et acide linolénique.
- Les membranes ont une structure lipidique.
- Les plaques d'athérome constituées de dépôt lipidique entraînent le durcissement des artères (athérosclérose).

3.3. Digestion et absorption des lipides

3.3.1. Digestion

3.3.1.1. Introduction

Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de triacylglycérols (triglycérides), de phospholipides et de stérols. La digestion de ces lipides sont sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.

Les enzymes qui hydrolysent les lipides sont les lipases et les phospholipases. Leur activité se déroule dans l'intestin grêle.

- ❖ L'action complète de la **triglycéride lipase** (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du 2-monoacylglycérol. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.
- ❖ Les **phospholipases** qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases **A1 et A2 (B)** libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol. Les composés privés de ces acides

gras sont appelés des lysophospholipides. La phospholipase **C** hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase **D** libère l'alcool qui spécifie le phospholipide.

Ces enzymes hydrolytiques agissent uniquement à l'interface eau-lipide. Aussi se fixent-elles à la surface des grosses gouttelettes de graisses. Les premiers produits de l'action des lipases et phospholipases, acides gras et lysophospholipides, servent de puissants détergents qui accélèrent le processus en réduisant les graisses en fines gouttelettes. L'action des sels biliaires complète la mise en émulsion et la formation de micelles des triglycérides.

Les substances absorbables sont:

- Les acides gras libres
- Les monoglycerides
- Le cholestérol
- Les vitamines liposolubles

3.3.1.2. Grandes étapes de la digestion

Les grandes étapes de la digestion des lipides sont : émulsification, hydrolyse enzymatique des lipides et formation de micelles

3.3.1.2.1. Emulsification

Une émulsion est un **mélange hétérogène** de deux substances liquides non miscibles comme l'eau et l'huile. L'émulsion consiste à **dispenser** l'une des substances (ici, **les lipides**) dans l'autre (ici, **la phase aqueuse**) sous forme de petites gouttelettes. Le mélange reste stable grâce à un troisième analyte appelé **émulsifiant** qui joue un rôle de tensioactif (ici, **les sels biliaires**). Les lipides sont émulsionnés dans l'intestin par les sels biliaires :

Produits à partir **du cholestérol** au niveau du foie,

Conjugués à la taurine ou à la glycine,

Amphiphiles avec un domaine hydrophile (acide aminé conjugué) et un domaine lipophile (cholestérol).

Les acides biliaires vont jouer le rôle de **détergents** pour solubiliser les lipides dans le tractus digestif. L'émulsion va rendre les lipides accessibles aux différentes **enzymes pancréatiques**.

3.3.1.2.2. Hydrolyse enzymatique des lipides

Tableau 1: Digestion des triglycérides et diglycérides

Localisation	Element principal	Enzymes	Détails
Bouche	Triglycéride ↓ <i>Petite quantité digérée</i> Triglycérides (TGs), Diglycérides (DGs) et Acides Gras (AGs) ↓	Lipases linguales produites par les glandes salivaires	
Estomac	↓ <i>Digestion additionnelle</i> TGs DGs et AGs ↓	Lipases gastriques produites par l'estomac	$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{AG} \\ \\ \text{HC} - \text{AG} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{AG} \end{array} & \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} & \begin{array}{c} \text{Diglycérides} \\ \text{H}_2\text{C} - \text{AG} \\ \\ \text{HC} - \text{AG} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{OH} \end{array} + \text{AGs} \end{array} $ Lipases gastriques clivent quelques AGs
Intestin grêle	↓ <i>Phase I: Emulsification</i> Emulsification des TGs, DGs et AGs ↓ <i>Phase II: Digestion enzymatique</i> Monoglycérides et AGs	Phase I : Acide biliaire, non lipases Phase II : Lipases pancréatiques	$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{AG} \\ \\ \text{HC} - \text{AG} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{AG} \end{array} & \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} & \begin{array}{c} \text{Monoglycérides} \\ \text{H}_2\text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{HC} - \text{AG} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{OH} \end{array} + 2\text{AGs} \end{array} $ Lipases pancréatiques clivent quelques AGs

Tableau 2: Digestion globale des lipides

Enzymes	Origines	Sites d'action
Lipase acide	Glandes linguales Muqueuse gastrique	Estomac
Lipase-colipase pancréatiques	Pancréas	Intestin grêle
Cholestérol estérase	Pancréas	Intestin grêle
Phospholipase A ₂	Pancréas	Intestin grêle

❖ Lipase

Elle est directement sécrétée sous forme active et reste active à pH=7-8 (pH de la région duodéno-jéjunale). Elle est sécrétée en excès et hydrolyse les graisses très rapidement. Les triglycérides (TG) sont hydrolysés en acides gras (AG) libres et en monoglycérides. Elle hydrolyse **préférentiellement sur les positions 1 et 3**. Elle ne **peut pas rester accrochée** sur son substrat sans la **colipase** à cause de l'action détergente **des sels biliaires**.

❖ Colipase

Elle est sécrétée aussi par le pancréas mais sous forme inactive. **Activée par trypsine elle se lie aux gouttelettes lipidiques.** La lipase s'accroche ensuite à la colipase et peut exercer son activité.

❖ Cholestérol estérase : multiples fonctions

Elle hydrolyse les esters de cholestérol, de vitamines A, D et E. Elle hydrolyse aussi les 3 liaisons esters des triglycérides = **estérase non spécifique.** Elle permet la libération d'acides gras libres, de cholestérol, vitamines et glycérol non estérifiés

❖ Phospholipase A2

Elle est sécrétée sous forme inactive et **activée par la trypsine.** Elle hydrolyse les phospholipides pour en libérer les AG et le lysophospholipide

3.3.1.2.3. Formation des micelles = solubilisation des lipides

Micelles

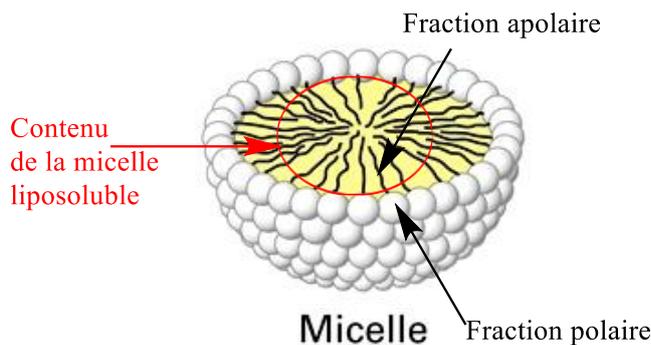


Figure 0:2 : Structure de la micelle

Ce sont des complexes hydrosolubles (de 4 à 6 nm) formés d'acides gras et de monoglycérides enrobés de sels biliaires. Elles sont beaucoup plus petites que les gouttelettes obtenues après émulsification. Elles sont solubles alors que les gouttelettes sont en suspension et permettent la diffusion de substances lipophiles vers la bordure en brosse à travers un contenu intestinal aqueux.

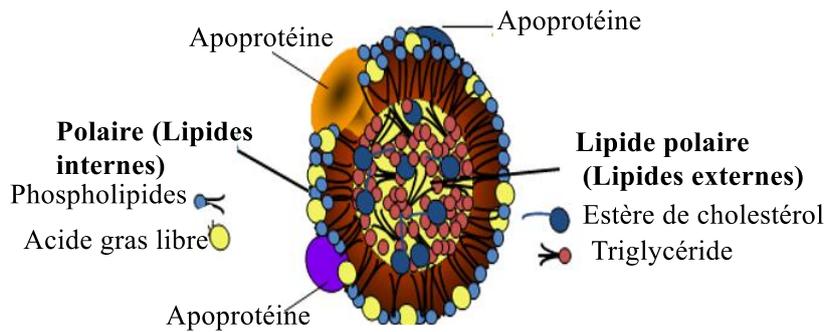


Figure 0:3 : Composition de la mycelles

Une micelle comprend une fraction polaire vers l'extérieur et une fraction apolaire (lipides) à l'intérieur.

3.3.2. Absorption du contenu micellaire

3.3.2.1. Passage des lipides des intestins aux cellules intestinales

Les micelles mixtes contiennent, après l'action complète des lipases, des acides gras et des 2-mono-acylglycérols, Elles sont absorbées par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle).

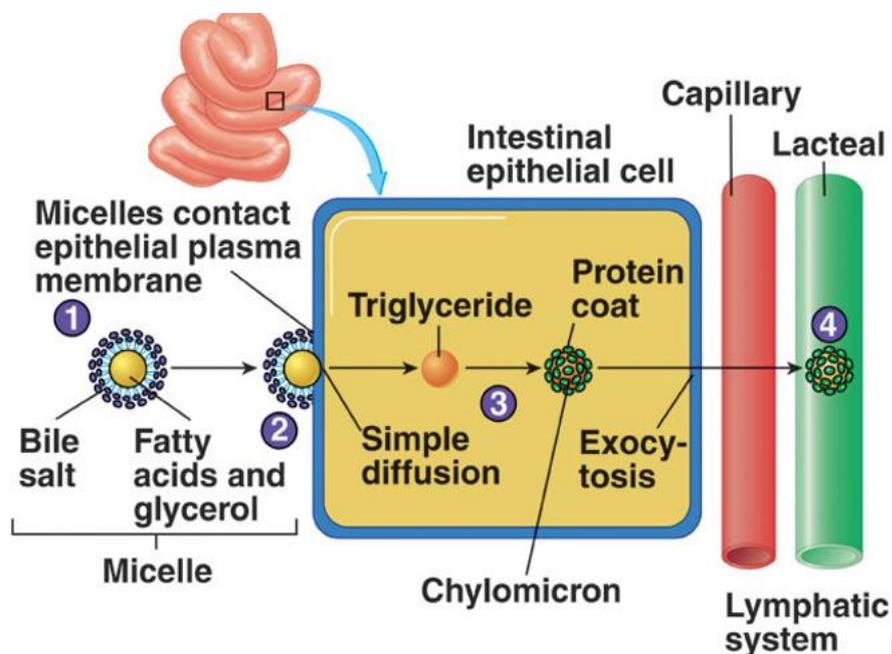


Figure 0:4 : Absorption des lipides dans les cellules intestinales

Une fois entrés dans l'entérocyte, les acides gras sont pris en charge par un transporteur spécifique qui les achemine dans le réticulum endoplasmique lisse. Ils sont rejoints par les 2-

monoacylglycérols qui ont la capacité de traverser par diffusion passive. Les acides gras et les 2-mono-acylglycérols sont recombinaés en triacylglycérols par les enzymes du réticulum endoplasmique.

3.3.2.2. Transport et stockage des lipides

Les lipoprotéines sont des formes de transport des graisses hydrophobes dans le plasma sanguin. De structure globulaire, elles sont constituées d'un cœur hydrophobe de triglycérides, entouré de protéines, d'esters de cholestérol et de phospholipides. Les lipoprotéines majeures sont :

- ❖ les chylomicrons synthétisés dans les entérocytes (intestin) : forme de transport des triglycérides alimentaires vers les tissus utilisateurs et le tissu adipeux ;
- ❖ les VLDL (very low density lipoproteins) synthétisées dans le foie ;
- ❖ les LDL (low density lipoproteins) ;
- ❖ Les HDL (high density lipoproteins) synthétisés dans le sang

C'est sous la forme de triglycérides que les lipides sont transportés vers les tissus adipeux et c'est sous la même forme qu'ils sont acheminés vers les tissus utilisateurs.

Au niveau des capillaires, les chylomicrons et les VLDL s'attachent progressivement aux parois où une lipoprotéine lipase les débarrasse de leur triglycéride en les hydrolysant en acides gras et en 2-monoacylglycérol. Le reste protéique du chylomicron retourne dans le flux sanguin et est retiré par le foie. Les acides gras et le monoglycéride pénètrent dans les cellules adjacentes : musculaires ou adipeuses, par diffusion grâce au gradient entre les deux compartiments. Ces composés sont utilisés directement dans la β -oxydation ou sont retransformés en triglycérides pour être stockés.

Les VLDL sont transformés en LDL dans les tissus. Ces derniers sont abondants dans la circulation. Ils constituent une source de cholestérol exogène aux tissus. Au cours de leur déplacement dans le flux sanguin ils se fixent sur des récepteurs spécifiques localisés dans des certains sites de la membrane plasmique, appelés "vésicules recouvertes". Lorsque la quantité de récepteurs-ligands est suffisante, la vésicule s'invagine et se ferme sur elle-même donnant un réceptosome inclus dans le cytoplasme. Ces réceptosomes sont dirigés,

réserve de l'énergie hautement concentrée. Ceci est lié au fait qu'ils sont mis en réserve pratiquement sous forme anhydre alors que les **glucides et les protéines sont liés à l'eau**. Ces lipides sont essentiellement stockés dans le **cytoplasme des cellules adipeuses** qui sont spécialisées dans leur synthèse. Ils sont véhiculés par le sang vers les sites d'utilisation.

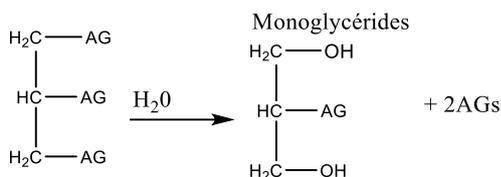
La séquence de réactions dans laquelle ils sont impliqués débute par une hydrolyse enzymatique par les lipases, puis par une dégradation préparatoire appelée **β-oxydation**, avec transformation des acides gras en **acétyl-CoA** qui alimente ensuite le cycle tricarboxylique.

Pour être oxydés les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) doivent d'abord être activés. Dans la mitochondrie l'acyle est transféré sur le **coenzyme A** dans l'espace **intermembranaire**, puis transporté dans la matrice par la navette acylcarnitine à travers la membrane mitochondriale interne. Les acides gras à courte chaîne peuvent être transportés directement dans la matrice mitochondriale pour y être activés.

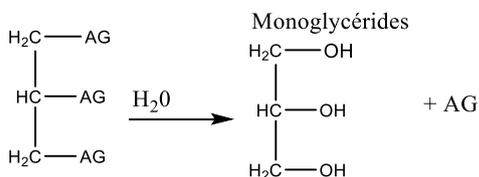
3.4.1.2. Hydrolyse des triglycérides

L'utilisation des triglycérides comme source d'énergie débute par une hydrolyse par les **lipases** qui libèrent le **glycérol** et les **acides gras**. Elle se fait en deux étapes :

- ❖ La première activité hydrolytique, catalysée par la triglycéride lipase, libère un **monoacylglycérol** et **2 acides gras**. Elle est régulée par des hormones comme **l'adrénaline, la noradrénaline, le glucagon et l'hormone corticotrope**. On obtient :



- ❖ La deuxième activité lipase, intracellulaire et indépendante des hormones, libère le dernier **acide gras et le glycérol**.



3.4.1.3. Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie

3.4.1.3.1. Activation des acides gras par le coenzyme A

Les acides gras sont activés par leur fixation sur HSCoA. L'activation est catalysée par l'**acyl-CoA synthétase**. La réaction est la suivante :



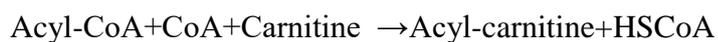
Au cours de la réaction, l'**ATP** subit une coupure libérant du **pyrophosphate** et de l'**AMP**. Le pyrophosphate est hydrolysé par **une pyrophosphatase** pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison **thioester**. L'**AMP** est rephosphorylé ensuite en **ADP** puis en **ATP** par **Adénylate kinase**.

Les acides gras à courte chaîne (nombre de carbones au plus égal à 10), peuvent être transportés directement dans la matrice et y subir leur activation par une **acyl-CoA synthétase** matricielle.

En ce qui concerne les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) l'activation se fait dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie par une **acylCoA synthétase** liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe, voir figure. Le radical acyle est alors transporté dans la matrice par le système carnitine.

3.4.1.3.2. Transfert sur la carnitine

Sous la forme d'**acyl-CoA**, les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne. Leur passage est facilité par la **carnitine**. Le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysée par l'**acyl-carnitine transférase 1** (située sur la face externe de la membrane interne). L'acyl-carnitine et le **HSCoA** sont libérés dans l'espace intermembranaire.



3.4.1.3.3. Transfert par la translocase

L'acyl-carnitine traverse la membrane mitochondriale grâce à l'action d'une **acylcarnitine translocase** (voir figure).

3.4.1.3.4. Transfert du radical acyle sur le HSCoA matriciel

Dans la matrice mitochondriale le radical acyle est retransféré sur le HSCoA. La réaction est catalysée par l'acyl-carnitine transférase 2, située sur la face matricielle de la membrane interne. L'**acyl-CoA** ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale.



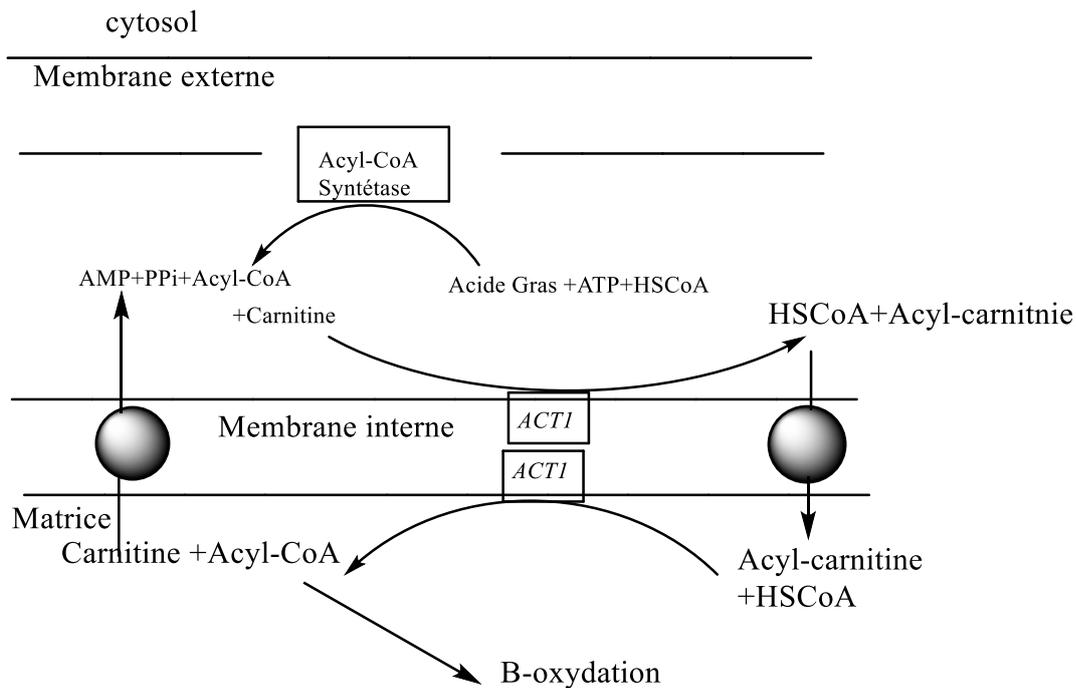


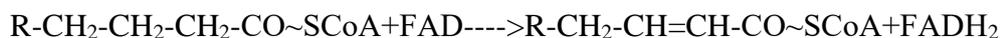
Figure : Activation des acides gras à longue chaîne et transport du radical acyle dans la matrice mitochondriale par la carnitine. ACT = Acyl-carnitine transférase

3.4.1.4. Etapes de la b-oxydation des acides gras

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelée tour. Pour un acide gras à 2n carbones (n-1) tours sont nécessaires pour son oxydation complète en n acétylCoA.

3.4.1.4.1. Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

Entre les carbones 2 et 3 de l'acyl-CoA il se produit une déshydrogénation effectuée par l'**acyl-CoA déshydrogénase, flavoprotéine** à FAD, qui crée une double liaison



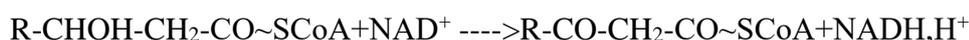
3.4.1.4.2. Hydratation de la double liaison

Elle est assurée par une **énoyl-CoA hydratase**. Le produit obtenu est le 3hydroxyacyl-CoA. La fixation du radical OH est orienté sur le carbone 3.



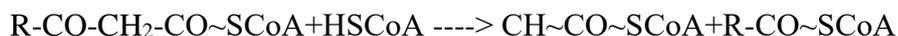
3.4.1.4.3. Deuxième déshydrogénation

Elle porte sur le 3-hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD⁺. L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction **cétone**. L'enzyme est le 3hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA :



3.4.1.4.4. Clivage de l'acide gras

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la **β-cétotliolase (lyase)**. Au cours de la thiolyse en présence d'un **HSCoA** il y a libération d'un **acétyl-CoA** et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH, H⁺ à l'intérieur de la matrice. Si nous partons d'un acide gras à 2n carbones il faut **(n-1)** tours pour obtenir la β-oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA. Dans le cas d'un acide gras à **(2n+1)** carbones la β-oxydation de l'acide conduit à la libération de **(n-1)** acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA.

3.4.1.4.5. Bilan

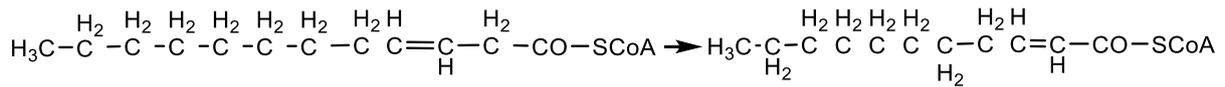
Le bilan de la dégradation d'un acide gras par β-oxydation est résumé dans le tableau.

Nombre de carbones	2n Carbones	(2n+1) Carbones
Cout de l'activation	2 liaisons phosphates	2 liaisons phosphates
Produits de la β-oxydation	(n-1) FADH ₂	(n-1) FADH ₂
	(n-1) NADH, H ⁺	(n-1) NADH, H ⁺
	N Acétyl~CoA	N Acétyl~CoA
		1 propionyl~CoA

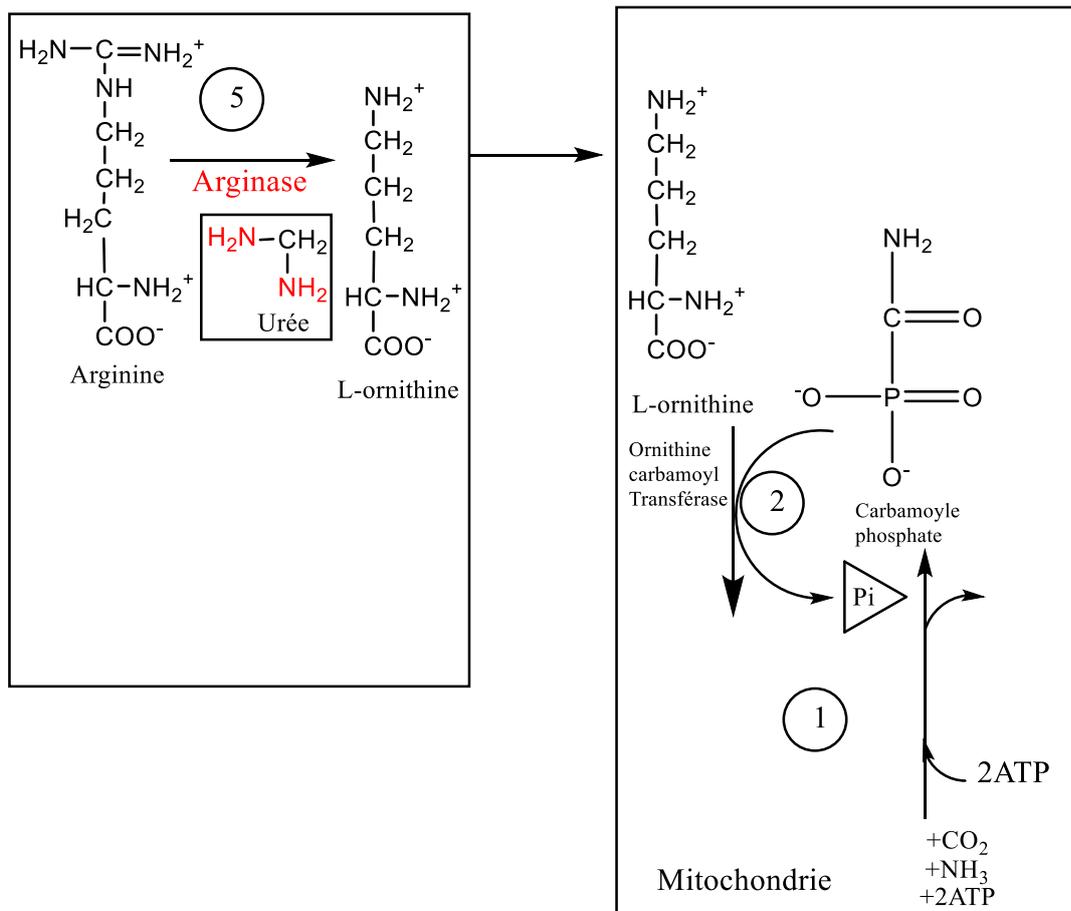
3.4.1.5. β-oxydation des acides gras insaturés

Les acides gras insaturés sont dégradés de la même façon que les acides gras saturés après leur activation et leur liaison au coenzyme A. Cependant deux enzymes, une isomérase et une épimérase sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides.

L'action de l'isomérase peut être illustrée au moyen de la dégradation de l'acide oléique en C18 qui présente une double liaison cis entre les carbones 9 et 10. Les trois premiers tours enlèvent 6 carbones sous forme de 3 acétyl-CoA. La molécule restante a une double liaison entre C3 et C4 et sous forme cis, ce qui empêche la formation de la double liaison de la β-oxydation entre C2 et C3. L'isomérase transforme la liaison cis en trans et la déplace entre C2 et C3, ce qui permet à la β-oxydation de se poursuivre.



Dans le cas des composés insaturés avec des doubles liaisons cis en position 6 et 9, les deux premiers tours enlèvent 2 acétyl-CoA. Le composé restant qui a deux doubles liaisons en position 2 et 5 est hydraté sur la première double liaison en donnant un produit de la configuration D qui n'est pas un substrat de la β -oxydation. Il est alors épimérisé en composé L par une épimérase.



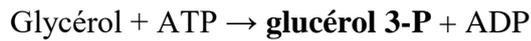
3.4.1.6. Devenir du glycérol, du propionyl-coa et des acetyl-coa

3.4.1.6.1. Devenir du glycérol

Le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides ou des phospholipides peut être réutilisé comme précurseur de la synthèse des **lipides** ou du **glucose (néoglucogenèse)** ou suivre la voie de la **glycolyse**. Il subit la séquence des réactions qui suivent :

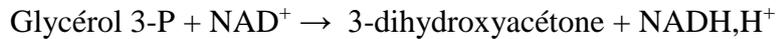
A) Phosphorylation du glycérol

La réaction est catalysée par la glycérol kinase. Le glycérol 3-P formé peut être prélevé pour la synthèse des **lipides**



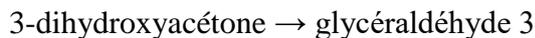
B) Déshydrogénation du glycérol 3-P

Elle est catalysée par la glycérol-P déshydrogénase. Il se forme de la 3-dihydroxyacétone



C) Isomérisation en glycéraldéhyde 3-P

L'enzyme qui intervient est la phosphotriose isomértase rencontrée dans la glycolyse. Le glycéraldéhyde 3-P peut suivre la voie de la **glycolyse** ou celle de la **néoglucogénèse**.

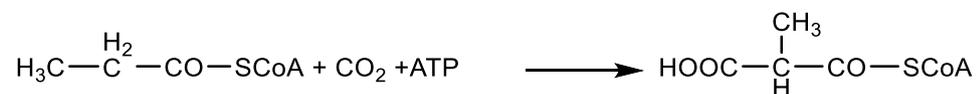


3.4.1.6.2. Devenir du propionyl-CoA

Les acides gras à nombre impair de carbones sont rares et ne se trouvent que dans quelques organismes marins et dans les végétaux. On obtient, à l'issue de la β -oxydation, un résidu final qui est le propionyl-CoA. Ce dernier subit une séquence de réactions qui le transforment en succinyl-CoA.

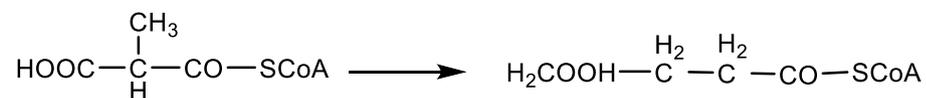
A) Carboxylation et formation du 2-méthyl malonyl-CoA

La réaction est catalysée par la **propionyl-CoA Carboxylase**.



B) Isomérisation du 2-méthyl malonyl-CoA

Le 2-méthylmalonyl-CoA est transformé en succinyl-CoA par la **2-méthyl malonylCoA carboxymutase**, intermédiaire du cycle de Krebs et susceptible d'être converti en malate, précurseur de la néoglucogénèse.



Devenir du propionyl-CoA Devenir des acetyl-CoA

A) Oxydation dans le cycle de Krebs

Les acétyl-CoA sont complètement oxydés en CO_2 suivant la réaction globale déjà

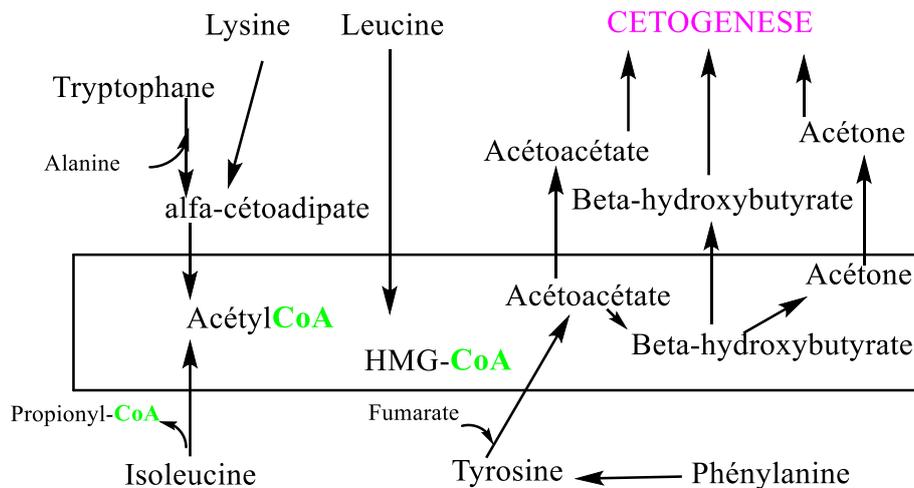
vue :



B) Précurseurs de biosynthèse des lipides et des phospholipides

Ils sont des précurseurs dans la synthèse des acides gras ou des lipides, cholestérol et des corps cétoniques via la cétogénèse. Ils peuvent aussi être oxydés en glyoxylate dans les glyoxysomes. Les acétyl-CoA, par ce biais, deviennent des précurseurs de la synthèse du glucose.

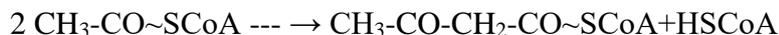
3.4.1.7. Cétogénèse hépatique



La cétogénèse se déroule exclusivement dans les mitochondries du foie. L'acétylCoA est transformé en corps cétoniques (acétoacétate, acétone, et 3-hydroxybutyrate). Les réactions conduisant à l'acétoacétate sont au nombre de 3.

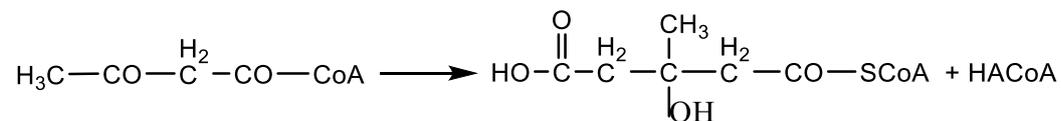
3.4.1.7.1. Formation de l'acétoacétyl-CoA

Elle est catalysée par l'acétoacétyl-CoA synthase



3.4.1.7.2. Formation de la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA (HMG).

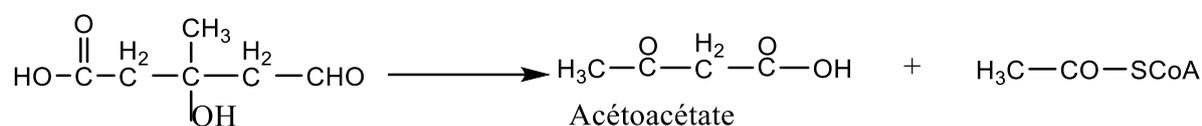
Ce composé est aussi le précurseur de la synthèse du cholestérol. La réaction est catalysée par la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA synthase qui condense un autre acétylCoA sur l'acétoacétyl-CoA.



3.4.1.7.3. Génération des corps cétoniques

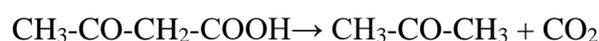
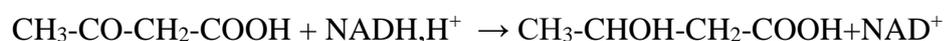
A) Formation de l'acétoacétate

Le clivage du 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA par **la 3-hydroxy 3-méthyl glutarylCoA lyase**



B) Formation du 3-hydroxybutyrate et de l'acétone

L'acétoacétate, une fois formé, est réduit en 3-hydroxybutyrate par 3hydroxybutyrate déshydrogénase et/ou décarboxylé en acétone par l'acétoacétate décarboxylase suivant les réactions.



Les corps cétoniques sont des composés énergétiques qui sont libérés dans le sang. Lorsque les glucides sont abondants et que le glucose est fourni sans limitation aux tissus, les corps cétoniques sont en quantité faible dans le sang.

Lorsque, par contre, de grandes quantités de triglycérides sont dégradés en réponse à une demande de tout l'organisme, le foie accroît sa cétogenèse et la quantité de corps cétoniques augmente et peut atteindre 2 à 3 mmol/l dans le sang.

L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate constituent des composés énergétiques de valeur pour les muscles squelettiques et le muscles cardiaque. Ils fournissent environ 10% de l'énergie consommée par ces tissus. En effet, ces muscles contiennent une 3-cétoacyl Coenzyme A transférase qui transforme l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA. Ce dernier peut être clivé en 2 acétyl-CoA par une thiolase, semblable à celle rencontrée dans la β -oxydation des acides gras.

3.4.1.8.Régulation du métabolisme des lipides

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée par la vitesse de **l'hydrolyse des triacylglycérols** et par celle de **l'estérification du glycérol** par les acyl-CoA.

La vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols est accélérée par des **hormones (glucagon, adrénaline, noradrénaline, etc.)** qui se fixent sur la surface de la cellule-cible. La stimulation de **l'adényl-cyclase** transforme l'**ATP** en **AMPc**. Ce dernier active la protéine **kinase A**. Cette

dernière phosphoryle la **triglycéride lipase** déphosphorylée (**inactive dans les adipocytes**) en **triglycéride lipase** phosphorylée (**active**). La vitesse de l'hydrolyse augmente et ceci est un signal pour l'utilisation des acides gras pour les tissus tels que le coeur, le muscle squelettique et le foie.

Dans le foie la β -oxydation et la **ré-estérification des acyl-CoA** sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des **acyl-CoA** dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine transférase. Ce taux peut être modifié par le **malonyl-CoA** (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe **l'acylcarnitine transférase 1**.

Lorsque la concentration du **malonyl-CoA** est suffisante pour inhiber **l'acylcarnitine transférase 1** (ce qui maintient les acides gras dans le cytoplasme) la **lipogénèse** est stimulée.

En cas de jeûne la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la **cétogénèse** s'accélère. Après un jeûne prolongé (supérieur à 2 ou 3 semaines) le taux sanguin en corps cétoniques est de 8 mmol/l, le cerveau s'adapte à l'utilisation des **corps cétoniques** et 70 % des besoins énergétiques sont assurés par leur soin.

Le diabète sucré sévère est provoqué par une insuffisance de la sécrétion ou d'action de l'insuline. Il provoque une mauvaise utilisation du glucose. Les personnes malades ne peuvent pas synthétiser des acides gras et des triacylglycérols à partir des glucides ou des acides aminés. La vitesse d'oxydation des acides gras et des acides aminés est accrue ainsi que la formation des corps cétoniques. Ces malades perdent donc du poids.

L'insuline a un effet antilipolytique. Elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la lipogénèse et réduit la lipolyse. Dans ces conditions **la pyruvate DH et l'acétyl-CoA carboxylase** sont stimulées pour la production respective de **l'acétyl-CoA et du malonyl-CoA**.

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol dans le foie provoquant l'activation, par déphosphorylation, de la **HMG CoA réductase**. L'insuline active les phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions et sous son action, la **HMG-CoA réductase** active prédomine dans les cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la triglycéride lipase est inactivée dans les adipocytes.

Chapitre 4 : Métabolisme des protéines

4.1.Introduction

- Les protides considérés comme des biomolécules d'une toute première importance :
 - ❖ sur le plan quantitatif : les protides représentent 55 à 85% du poids sec. C'est donc après l'eau le principal constituant de l'organisme ;
 - ❖ sur le plan qualitatif, étant donné l'étendue de leurs rôles structuraux ou fonctionnels.
- **Le rôle structural :**
 - Support mécanique et de soutien des tissus : cas du collagène, protéine la plus abondante de l'organisme, qui entre dans la composition des matériaux extracellulaires du tissu conjonctif ;
 - rôle de support mécanique à l'échelle cellulaire** : cas des protéines du cytosquelette (actine, tubuline..) responsable de la forme des cellules.
- Les protides assurent de nombreux rôles fonctionnels vitaux:

Rôle de catalyseur biochimique, transporteur sanguin, transporteur membranaire, médiateur chimique, récepteur membranaire, maintien de l'intégrité de l'organisme et rôle de mouvement (actine-myosine).

Les protides sont des composés organiques constitués de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, auxquels s'ajoute parfois le soufre. La protéine est composée d'une séquence d'acides aminés (20) reliés par des liaisons peptidiques. La séquence détermine la structure primaire de la protéine, la configuration de la chaîne peptidique dans l'espace détermine les structures secondaires et tertiaires, l'association de plusieurs chaînes peptidiques détermine la structure quaternaire.

Par convention, une protéine comportant moins de 50 acides aminés est appelée peptide. La taille d'une protéine est extrêmement variable de quelques centaines à plusieurs millions de kilo-daltons. Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en commun une propriété, leur renouvellement permanent.

Vu leur importance physiologique et étant donné qu'ils ne peuvent pas être stockés de façon significative, toute carence alimentaire en protides risque d'entraîner de graves dysfonctionnement de l'organisme.

4.2.La synthèse des acides aminés

Huit acides aminés sont dits indispensables ou essentiels : ils ne peuvent être synthétisés chez l'homme et chez les animaux et doivent être apportés par l'alimentation : leucine, thréonine, lysine, tryptophane, phénylalanine, valine, méthionine, isoleucine.

Ces acides aminés ne peuvent être synthétisés faute d'acides α cétoniques correspondants susceptibles d'être aminés ou transaminés. Les 12 autres acides aminés peuvent être synthétisés à partir d'intermédiaires métaboliques. Les voies de synthèse des acides aminés sont diverses. Elles ont cependant un caractère commun :

le squelette carboné provient d'intermédiaires de la voie des pentoses phosphate, de la glycolyse ou du cycle de l'acide citrique, (les précurseurs suivants).

- Le ribose-5-phosphate
- Le PEP de la glycolyse et l'érythrose 4-phosphate
- Le 3-phosphoglycérate de la glycolyse ;
- Le pyruvate de la glycolyse ;
- L'oxaloacétate du cycle de l'acide citrique ;
- L' α -cétoglutarate du cycle de l'acide citrique.

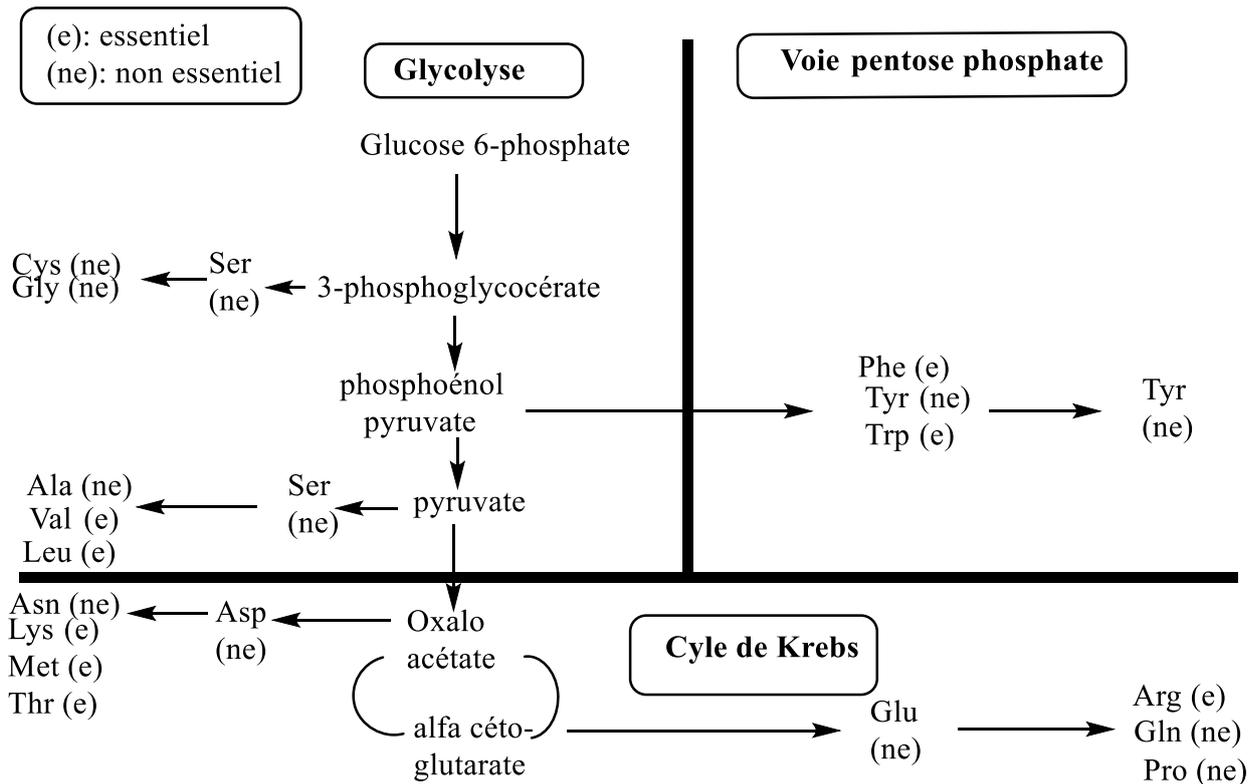
Sur les 12 acides aminés non indispensables,

- 2 sont synthétisés à partir d'acides aminés indispensables :

- + la tyrosine : phénylalanine \rightarrow tyrosine
- + la cystéine : Méthionine \rightarrow cystéine

- 5 sont synthétisés à partir d'intermédiaires métaboliques appartenant :
 - + Ou à la voie des pentoses phosphate : Histidine : R5P
 - + Ou à la glycolyse :
 - ° la sérine : 3-PG
 - ° l'alanine : pyruvate
 - + Ou au cycle de l'acide citrique :
 - ° l'aspartate : oxaloacétate
 - ° le glutamate : α -cétoglutarate
- 5 sont synthétisés à partir d'acides aminés non indispensables :
 - + le glycocolle : sérine
 - + l'asparagine : aspartate
 - + la glutamine, la proline et l'arginine, issus du glutamate ;

La glutamate déshydrogénase, la glutamine synthétase et les transaminases occupent des positions centrales dans la biosynthèse des acides aminés. Conjointement elles ont pour effet de catalyser la transformation de l'ion ammonium inorganique en atome d'azote α -aminé organique de différents acides aminés.



4.3. Biosynthèse des protéines

Elle se fait à partir d'un pool (compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille, d'environ 70 g (soit moins de 1% des acides aminés de l'organisme) lui-même compartimenté en 2 pools, extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95% des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse.

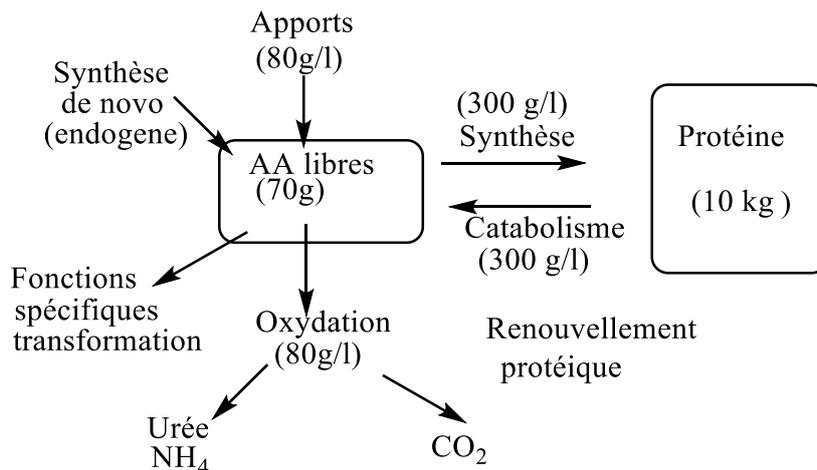


Figure 6: Schéma général du métabolisme des protéines chez l'homme

Les apports protéiques compensent les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constituant le **bilan protéique** (bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et dégradation protéique à condition que la taille du pool d'acides aminés ne varie pas. Les deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le renouvellement protéique.

L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de **la conservation de la masse protéique**. Une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net (accrétion protéique). une protéolyse supérieure à la synthèse peut entraîner une diminution de la masse protéique.

4.4. Renouvellement des protéines

- ❖ Il existe plusieurs dizaines de milliers de protéines, différentes dans leurs structures et leurs fonctions. Ces protéines participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction de:
- ❖ L'importance quantitative de la protéine considérée et à ce titre les organes les plus importants sont le muscle, l'intestin, le foie et la peau,
- ❖ La rapidité du renouvellement de chaque protéine considérée individuellement. Cette rapidité est très variable ainsi, le renouvellement des protéines musculaires représente environ 20% du renouvellement protéique total, celui du foie environ 10% (la masse hépatique est inférieure à la masse musculaire mais ses protéines sont renouvelées beaucoup plus rapidement), les protéines de la peau et du tube digestif constituant les deux autres participants importants (15% chacun). Dissociation entre un gain protéique d'une part et une synthèse protéique d'autre part (une synthèse protéique élevée (le patient brûlé ou traumatisé) n'est pas forcément associée à un gain protéique).

Enfin, les différentes variations constatées au niveau du métabolisme protéique du corps entier ne portent pas de façon similaire sur le métabolisme des différents compartiments protéiques : ainsi au cours des situations cataboliques, l'accélération du renouvellement protéique global (synthèse de protéines inflammatoires), le muscle devenant majoritairement producteur d'acides aminés (stimulation de la protéolyse musculaire).

4.5. Importance biomédicale

L'importance vitale du métabolisme protéique est illustrée non seulement par l'abondance des protéines dans l'organisme (plus de 10 Kg) et la vitesse de leur renouvellement (300 g/j chez un adulte jeune qui mange 100 g de protéine/j mais surtout par le fait que l'état des réserves

protéiques conditionne souvent la morbidité et la mortalité au cours de la dénutrition ou des maladies aiguës sévères (septicémies, brûlure étendues, etc.).

4.6.Catabolisme des protéines alimentaires (protéolyse)

Les protéines sont catabolisées en acides aminés par des enzymes protéolytiques, appelés protéases. Ces enzymes ont une spécificité plus ou moins grande vis-à-vis de la position de la liaison peptidique dans la chaîne et / ou de la nature des acides aminés engagés dans cette liaison.

- ❖ Les endopeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques à l'intérieur de la chaîne,
- ❖ Les exopeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques en bout de chaîne,

La digestion des protéines alimentaires a eu lieu en 3 étapes :

- **étape intraluminaire**, où les protéines sont catabolisées en acides aminés et peptides. Les enzymes protéolytiques, synthétisés par les cellules exocrines de l'appareil digestif, sous la forme de pro enzymes inactifs sont :
 - ✚ sécrétés par l'estomac : la pepsine ;
 - ✚ sécrétés par le pancréas : la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et des carboxypeptidases ;
 - ✚ sécrétés par l'intestin grêle : des aminopeptidases ;
- **Etape membranaire**, où les peptides sont hydrolysés par les aminopeptidases de la bordure en brosse des entérocytes en acides aminés, di- et tri peptides, absorbés grâce à des transporteurs spécifiques ;
- **Etape cytosolique**, où les di et tri peptides sont hydrolysés par des di- et tri peptidases en acides aminés. Tous les acides aminés passent dans la veine porte, les $\frac{3}{4}$ sont captés par le foie, le $\frac{1}{4}$ restant, par les tissus extra-hépatiques.

La demi-vie des protéines tissulaires est très variable, allant de quelques dizaines de secondes à plus de 100 jours.

4.7.Catabolisme intracellulaire des protéines endogènes

La dégradation des protéines est une fonction intra-cellulaire majeure : elle assure le ménage cellulaire et permet ainsi la survie de la cellule en empêchant l'accumulation de peptides toxiques. Aussi impliquée dans la genèse des peptides antigéniques dans le cadre de la réponse immune. Les bases biochimiques du catabolisme protéique sont peu ou mal connues. A l'opposé de l'ADN, qui est stable du point de vue métabolique, les ARN et les protéines sont renouvelées

de façon permanente dans la cellule. Deux grandes catégories de protéolyse peuvent être distinguées : la protéolyse limitée et le catabolisme protéique. La protéolyse limitée a pour but la maturation et activation des précurseurs enzymatiques, hormonaux.....etc. . La dégradation protéique intra-cellulaire : il est important de souligner en guise de préalbumine qu'aucune protéine intra-cellulaire n'échappe à la dégradation. Il existe cependant, une grande disparité quant à la sensibilité des unes et des autres vis-à-vis des systèmes protéolytiques. La durée de vie d'une protéine est, en effet, liée à sa fonction, sa localisation intra cellulaire, son état de modification post traductionnelle ainsi qu'aux conditions (stress) auxquelles sont soumis les cellules et les organismes.

La plupart des protéines, du fait de leur implication dans l'architecture et maintenance cellulaire sont en fait relativement stables et présentent une demi vie de quelques heures à quelques dizaines d'heures, d'autres plus rares, comme les histones associées à l'ADN, sont même extrêmement stables puisqu'elles persistent au travers des générations cellulaires avec une demi vie de plusieurs centaines d'heures ou sont particulièrement instables avec une demi vie de l'ordre de quelques dizaines de minutes ou de l'heure. Ces dernières sont, pour l'essentiel, impliquées dans des processus de régulation.

La protéolyse se produit grâce à deux principales voies :

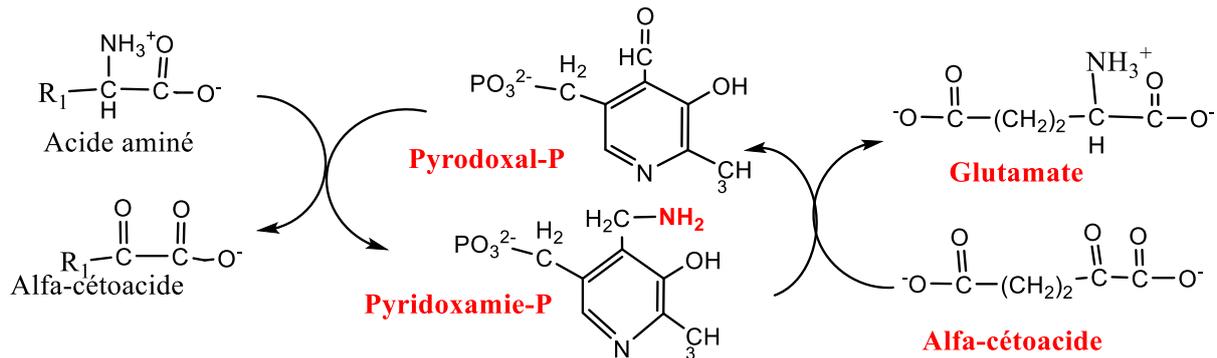
- ✓ **Voie lysosomiale**, ATP-indépendante, surtout hépatique s'effectue par intégration de la protéine à dégrader dans un lysosome riche en protéases.
- ✓ **Voie cytosolique**, ATP-dépendante, surtout musculaire (protéine anormales et protéines à demi-vie courte). Voie médiée par l'ubiquitine.
- ✓ **L'ubiquitine** est une petite protéine présente dans toutes les cellules eucaryotes, constitue le signal de la mort (marqueur des protéines qui doivent être détruites) trois enzymes participent à la fixation de l'ubiquitine sur la protéine cible. La protéine ubiquitinée est détruite par un gros complexe protéasique, appelé **protéasome**. En cas de défaut des protéines de fixation de l'ubiquitine, les protéines cellulaires qui ne sont pas dégradées peuvent s'accumuler et provoquer une maladie avec agrégation de protéines, telles que la maladie de **Parkinson juvénile** ou à début précoce.

4.8.Métabolisme des acides aminés la dégradation irréversible des acides aminés (catabolisme oxydatif des acides aminés)

4.8.1. Réaction intéressant la fonction amine

4.8.1.1.Réaction de transamination

Il s'agit d'une réaction générale, tout à fait ubiquitaire. C'est à la fois une réaction de synthèse et de dégradation puisque, il s'agit du transfert réversible du groupement aminé d'un acide aminé (qui devient un acide α -cétonique) sur un acide α -cétonique conduisant à la synthèse d'un autre acide aminé. Ainsi, la transamination d'un acide aminé donné peut être une réaction de synthèse dans un organe et de dégradation dans un autre. Ceci est le cas de l'alanine, provenant du pyruvate dans le muscle et redonnant du pyruvate (pour former du glucose) dans le foie.



La plupart des acides aminés peuvent, à un stade quelconque de leur métabolisme être des donneurs de NH_2 dans les processus de transamination. Pour certains, il s'agit d'une réaction majeure (aspartate). Parfois, c'est la seule voie possible permettant d'initier le catabolisme (alanine, acides aminés à chaîne ramifiée). Pour d'autres, la réaction est tout à fait secondaire (histidine, tryptophane).

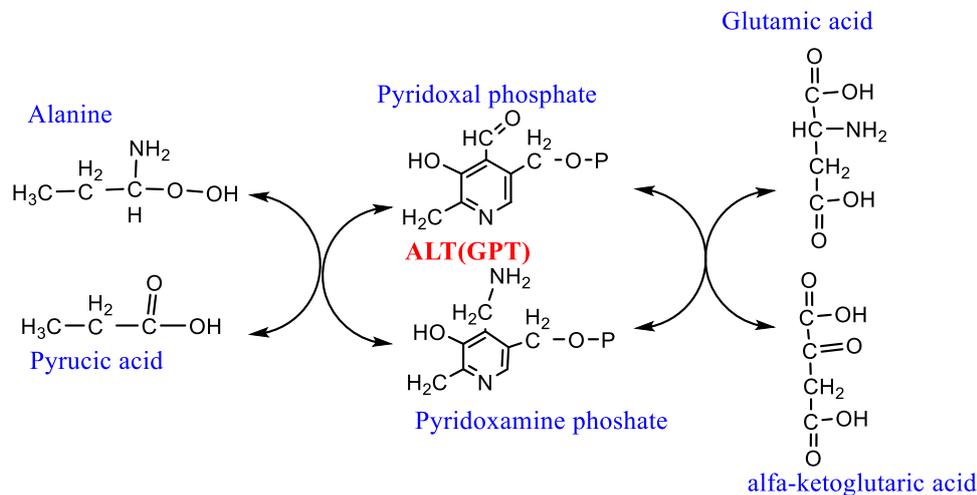
1- Mécanisme de la réaction : réaction catalysée par des enzymes, les transaminases ou aminotransférases, spécifiques d'un couple acide aminé/ acide α cétonique. Ces enzymes possèdent toutes un groupement prosthétique : le phosphate de pyridoxal. Au cours de la réaction, le phosphate de pyridoxal est lié sous la forme d'une imine à un radical lysine de l'enzyme. La réaction se décompose en deux étapes : désamination oxydative d'un acide aminé puis amination réductrice d'un acide α cétonique. Au cours du cycle catalytique, l'acide aminé se lie au Ph de pyridoxal pour former transitoirement un intermédiaire qui est une base de Schiff. Cet intermédiaire subit une hydrolyse en acide α cétonique et Ph de pyridoxamine.

Dans un 2ème temps, un acide α cétonique se lie au Ph de pyridoxamine et est hydrolysé en acide aminé et Ph de pyridoxal.

Une réaction de transamination est donc définie par 2 couples : acide aminé-acide α -cétonique.

a) l'un est spécifique de l'enzyme

- Aspartate aminotransférase : Asp ↔ oxaloacétate
- Alanine aminotransférase : Ala ↔ pyruvate
- Leucine aminotransférase : Leu ↔ α-cétoisocaproate



b) L'autre n'est pas spécifique

Le nombre d'acide α-cétoniques accepteurs est limité ; on connaît ainsi trois systèmes de transamination principaux utilisant comme substrats des acides α-cétoniques communs à plusieurs métabolismes : pyruvate, oxaloacétate, α-cétoglutarate. Le système de transamination mettant en jeu le couple α-cétoglutarate-glutamate est le plus important, car c'est celui qui, en définitive, draine tous les groupements NH₂ collectés lors de la transamination des acides aminés, permettant ainsi la redistribution ultérieure de l'azote dans les différents pools de l'organisme.

Le glutamate généré peut :

- ❖ Être utilisé dans d'autres réactions de transamination. Ainsi, au niveau musculaire, la transamination de la leucine est couplée à celle du pyruvate.
- ❖ Être utilisé dans les processus de détoxification et d'élimination de l'azote.

a) Le cycle alanine-glucose (cycle de Cahill).

Ce cycle fait intervenir l'utilisation musculaire du glucose qui est dégradé, en anaérobiose, en pyruvate. Ce dernier peut être transaminé en alanine, libérée par le muscle. En retour, l'alanine est utilisée dans la néoglucogénèse hépatique après transamination en pyruvate.

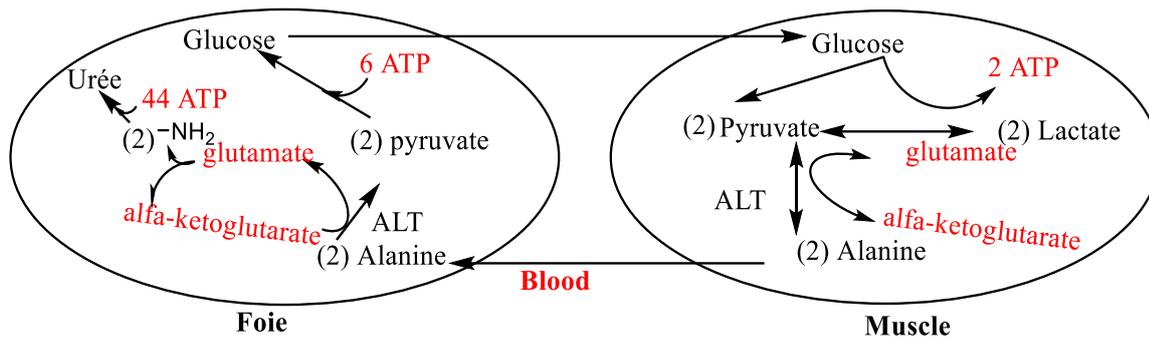
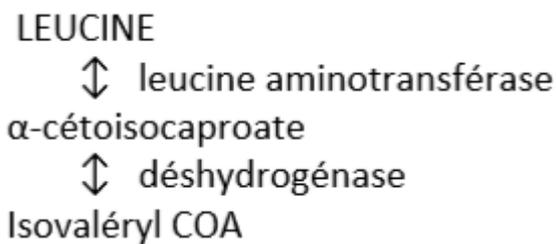


Figure 7: Glucose-Alanine Cycle

b) Cycles acides aminés à chaîne ramifiée-acides α -cétoniques

Les acides aminés à chaîne ramifiée sont métabolisés en 2 temps : une transamination par une aminotransférase, commune aux 3 AACR, suivie d'une décarboxylation oxydative par une céto-acide déshydrogénase. La réaction de transamination est réversible alors que celle de décarboxylation est irréversible ; ainsi la vitesse de transamination est conditionnée par l'activité de la seconde enzyme.



- ❖ Dans le muscle, l'activité transaminasique est élevée mais l'activité de la déshydrogénase est faible. Ceci a 2 conséquences :
 - une quantité non négligeable d'acides α -cétoniques à chaînes ramifiées échappe à la décarboxylation irréversible, passe dans la circulation et est convertie dans le foie en corps cétoniques et/ou en glucose utilisés comme substrats énergétiques par les tissus périphériques ;
 - la vitesse de transamination est modulée par la vitesse d'élimination du produit de la réaction, donc par l'activité de la déshydrogénase. Celle-ci est régulée selon le même type de processus que la pyruvate déshydrogénase.
- ❖ Dans le foie, l'activité transaminasique est faible, mais l'activité déshydrogénase est telle que la réaction est finalement plus efficace que la seule activité transaminasique le laisserait prévoir.

c) Au niveau subcellulaire

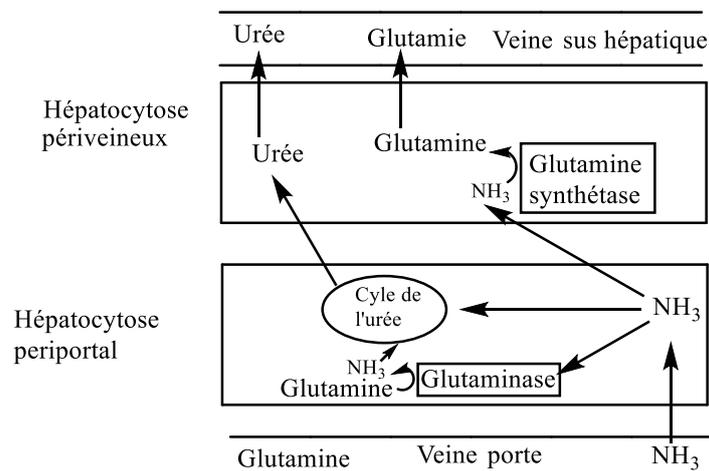
Certaines transaminases existent sous des formes isozymiques dont la localisation est différente (eg : ASAT cytosolique et mitochondriale). Ces isoenzymes ont une grande importance sur le plan métabolique, notamment pour le fonctionnement de certaines navettes :

- Transfert d'oxaloacétate : l'oxaloacétate ne pouvant traverser la membrane mitochondriale est converti en aspartate par l'ASAT mitochondriale. Dans le cytoplasme, l'aspartate reforme de l'oxaloacétate sous l'action de l'ASAT cytoplasmique. Ce transfert est nécessaire à la mise en œuvre de la néoglucogénèse ;
- Navette malate-oxaloacétate : elle met en jeu le couplage des isoenzymes de l'ASAT d'équivalents réducteurs (NADH,H).

4.8.1.2. Synthèse et dégradation des amides d'acides aminés

Ces réactions concernent la glutamine et l'asparagine. Elles sont irréversible, une enzyme permettant la synthèse (la glutamine synthétase), une autre le catabolisme (la glutaminase) :

La glutamine synthétase est une enzyme cytosolique. La réaction consomme de l'énergie, nécessite la présence d'un cation divalent (Mg^{++} , Mn^{++}). La glutaminase est liée à la face interne de la membrane mitochondriale. Il existe plusieurs isoenzymes (MM 120000-150000Da), phosphate dépendantes ou indépendantes. Les amides d'acides aminés jouent un rôle de premier plan dans le transport de l'azote.



La glutamine est quantitativement l'acide aminé le plus important dans le plasma et dans le muscle et représente 60% du total des acides aminés libres. Dans un tissu donné, excepté dans le tissu hépatocyttaire, il n'existe en quantité appréciable, que l'une ou l'autre enzyme :

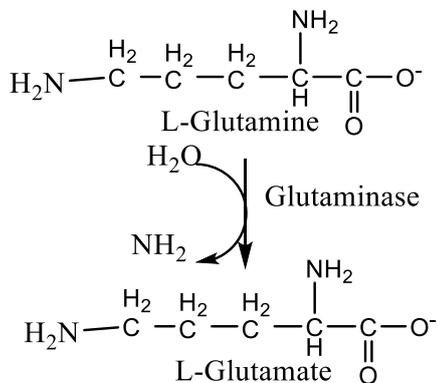
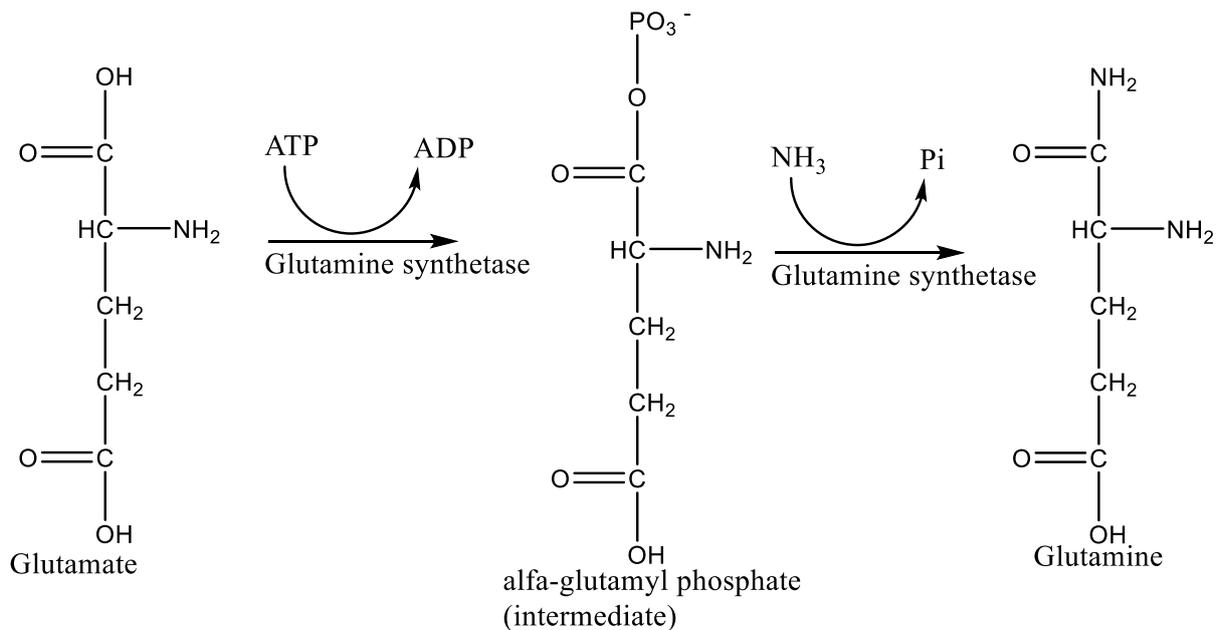
- glutamine synthétase dans le muscle et le poumon qui sont des organes producteurs de glutamine,

— glutaminase dans l'intestin et le rein qui sont consommateurs de glutamine. Le foie possède les 2 enzymes mais dans des sous populations différentes d'hépatocytes

— les hépatocytes périportaux possèdent la glutaminase et dégradent la glutamine dont la fonction amide alimente l'uréogénèse,

— Les hépatocytes péri veineux possèdent la glutamine synthétase qui conduit à la formation de glutamine exportée dans le sang périphérique. Ainsi, selon la situation métabolique, le foie est soit consommateur (en post prandiale) soit producteur (phase inter prandiale) de glutamine.

Au niveau rénal, la présence de la glutaminase permet la libération de l'ammoniaque nécessaire à l'ammoniogénèse rénale et donc à l'élimination urinaire des ions NH_4^+ . La glutamine est un substrat énergétique de premier choix. Son oxydation complète au niveau de l'entérocyte produit 30 moles d'ATP/ mole de glutamine.



4.8.1.3. Réaction de desamination oxydative

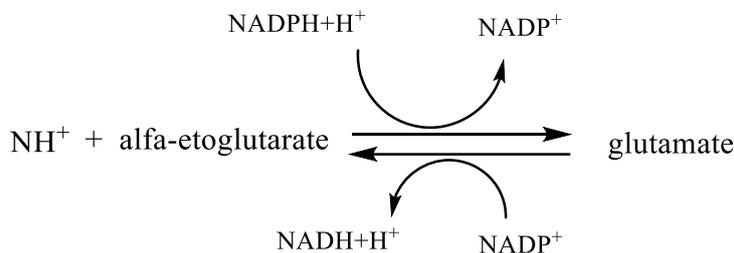
Cette réaction transforme un acide aminé en acide α -cétonique. Contrairement à la transamination, il n'y a pas d'accepteur de l'azote : celui-ci est libéré sous forme d'ammoniaque. Il s'agit d'une réaction en 2 étapes : la première livre un intermédiaire iminé (déshydrogénation enzymatique), la seconde est une hydrolyse spontanée. Il existe plusieurs enzymes de ce type. Seule la L-glutamate déshydrogénase a, chez l'homme, une importance fondamentale.

1. L-glutamate déshydrogénase

Cette enzyme utilise le NAD^+ comme coenzyme. MM : 350000 Da ; elle possède 6 sous unités identiques et est soumise à une régulation allostérique : positive (ADP, GDP) et négative (ATP, GTP, NADH^+H^+). Son rôle est double :

- elle permet l'oxydation du glutamate (donc de la glutamine, laquelle est métabolisée en glutamate à l'aide de la glutaminase) dans le cycle de Krebs
- elle permet la libération de molécules d'ammoniaque, pour leur excrétion tel quel, au niveau du rein.

2. Autres enzymes



- la D-amino oxydase est très répandue, notamment dans le foie et le rein. Le coenzyme de la réaction est le FAD. Les D-aminoacides ne sont pas physiologiques mais peuvent néanmoins être produits par la flore intestinale. L'enzyme permettrait donc leur dégradation ;
- la L-aminoacide oxydase, avec le FMN comme coenzyme, dont l'importance métabolique est minime et concerne surtout la lysine.
- la glycine déshydrogénase contribution minime.

4.8.2. Destinée finale du groupement amine

Il s'agit de l'**uréogénèse** et de l'**ammoniogénèse**. L'azote est éliminé essentiellement sous forme d'urée, molécule non toxique pour l'organisme. L'azote provient essentiellement de la

glutamine désaminée en glutamate. L'ion NH_4^+ libéré participe à la synthèse de carbamyl-phosphate tandis que le glutamate est le précurseur du N-acétylglutamate, activateur allostérique de la carbamyl-phosphate synthétase. Donc, une augmentation du turnover protéique augmente la synthèse et la libération de glutamine par les tissus périphériques et sa captation par les territoires splanchniques : l'afflux de glutamine dans le foie active la glutaminase, la formation d'ammoniac, de glutamate et de N-acétylglutamate.

4.8.2.1. Ammoniogenèse: étape rénale

Définition

L'ammoniogenèse est la biosynthèse de l'ammoniac par les cellules rénales tubulaires proximales et accessoirement distales. C'est un processus intégré aux conditions de l'équilibre acido-basique. Le terme ammoniogenèse comprend la synthèse de l'ammoniac dans le but d'éliminer l'azote sous cette forme.

L'ammoniac NH_3 de la lumière tubulaire, se combine (en fonction du pH) avec un proton pour former le NH_4^+ qui se combine lui-même à des anions et ne peut plus revenir en arrière (pK_a du couple=9). La glutamine représente 70 à 80% du NH_3 formé par le rein.

- NH_3 intervient dans le maintien de l'équilibre acido-basique. Remarque : il existe une ammoniogenèse intestinale assurée par l'hydrolyse de l'urée par les uréases bactériennes et la désamination des aa par les bactéries du colon mais le foie capte la totalité de l'ammoniac intestinal pour en faire de l'urée.

La voie de l'ammoniogenèse

a. Transport cellulaire de la glutamine

La glutamine pénètre dans les cellules rénales par leur pôle basal (en provenance du sang) et par leur pôle tubulaire (en provenance du filtrat glomérulaire).

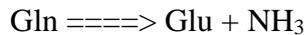
b. Le cycle des mononucléotides puriques

Aspartate =====> Fumarate + NH_3

c. Désamination de la glutamine

La glutamine pénètre dans les cellules rénales, soit par leur pôle basal quand elle vient du sang, soit par leur pôle urinaire quand elle provient du filtrat glomérulaire.

Trois enzymes participent directement à la production du NH_3 à partir de la glutamine et catalysent la réaction suivante:



Au final la glutamine va donner du glutamate et du NH_3 et le glutamate sera lui-même transformé en NH_3 .

Le devenir du NH_3 produit

NH_3 est une base forte; le pKa du couple $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ est de 9. Au niveau urinaire, on retrouve donc 99% de NH_4^+ peu diffusible qui est complexé avec un anion qui est piégé dans les urines.

Régulation de l'ammoniogenèse

La régulation est assurée par :

- les produits de la réaction:

-glutamate inhibe les glutaminases

-ammoniac inhibe la glutamate déshydrogénase

- Le pH : Si acidose la baisse du pH urinaire entraîne une séquestration de NH_3 sous forme de NH_4^+ dans l'urine d'où diminution du NH_3 dans les cellules et baisse du rétrocontrôle négatif. De mate déshydrogénase pour le glutamate.

Importance de l'ammoniogenèse rénale

Normalement elle assure une faible part dans l'élimination de l'azote. Elle prend son importance en cas d'acidose : elle favorise l'élimination urinaire des protons et la réabsorption des bicarbonates en diminuant l'utilisation métabolique des bicarbonates.

4.8.2.2. Uréogenèse : étape hépatique

Définition

C'est la synthèse de l'urée, produit d'élimination et de détoxification de l'azote. Elle s'effectue dans le foie où l'excédent d'azote y est transporté par la glutamine et l'alanine. Elle conduit à l'élimination de 85% des composés protidiques (c'est la voie majoritaire). Le foie par le biais de l'uréogenèse peut, d'une part détoxifier l'organisme de l'ammoniaque produit par les autres tissus et d'autre part utiliser les aa à des fins énergétiques.

La synthèse d'urée peut être augmentée en cas d'hypercatabolisme, de néoglucogénèse intense, de régime hypercarné.

Elle peut être divisée en 2 parties :

- Acheminement de l'azote excédentaire jusqu'au foie par la glutamine et l'alanine
- Synthèse de l'urée proprement dite

Le cycle de l'urée = cycle de Krebs-Henseleit

Le cycle comporte 5 réactions aboutissant à la formation d'une molécule d'urée et à la régénération de l'ornithine. Le cycle est en partie mitochondrial et en partie cytosolique

A. Phase mitochondriale

Réaction 1: carbamoyl-phosphate synthétase

Dans les mitochondries la carbamoylphosphate synthétase utilise le CO₂, le NH₃ et 2 ATP comme substrats pour former le carbamoylphosphate. Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



Réaction 2: Synthèse de la citrulline

Une fois le carbamoylphosphate formé, il est rejoint par l'ornithine transportée du cytosol. Sous l'action de l'ornithine carbamoyltransférase (transcarbamylase) le radical Carbamoyle est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.



B. Phase cytosolique

Réaction 3: Formation de l'argininosuccinate

La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'**Argininosuccinate synthétase**, la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'argininosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie d'une molécule d'ATP.



Réaction 4 : Formation de l'arginine

Elle est catalysée par une **argininosuccinate lyase** qui assure le clivage en L-arginine et en fumarate. Cette réaction intervient aussi dans la synthèse de l'arginine.



Le fumarate est transporté dans les mitochondries et repris par le cycle de Krebs qui l'oxyde en oxaloacétate. Ce dernier sera transaminé en aspartate par l'aspartate aminotransférase.

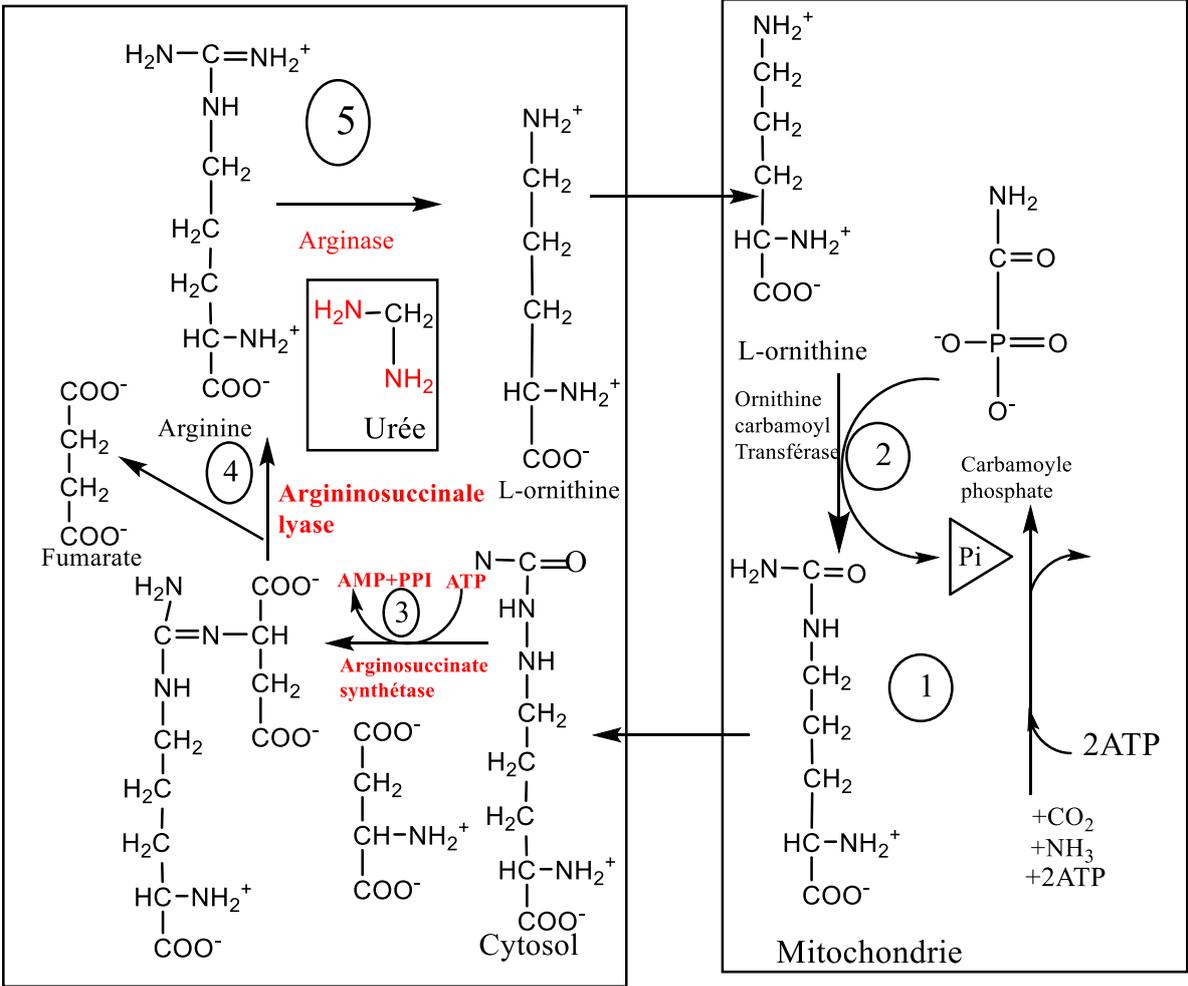
Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

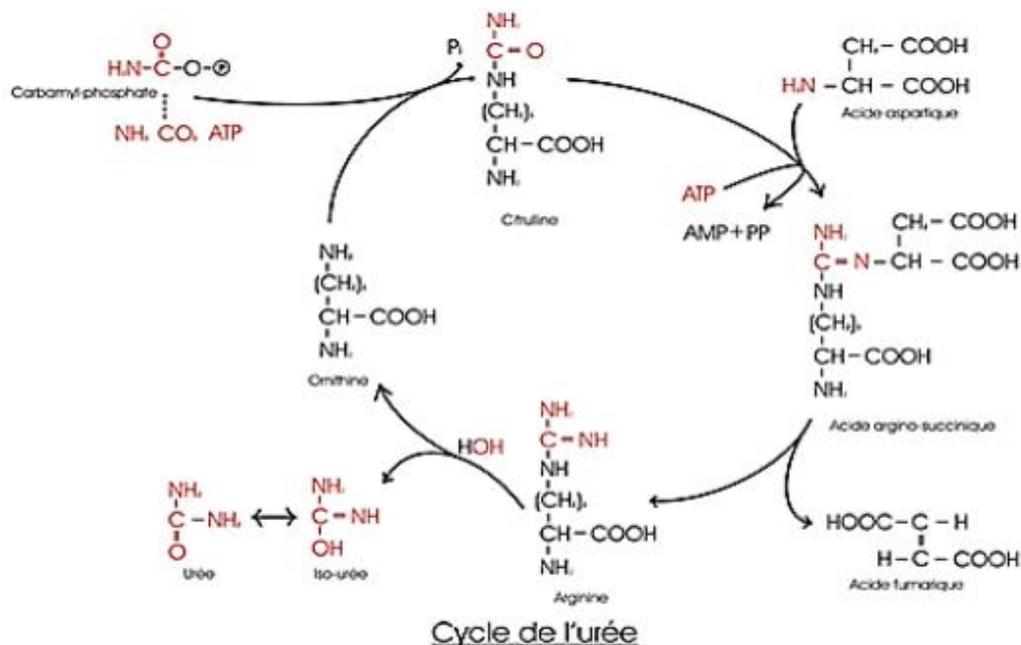
Réaction 5 : Hydrolyse de l'arginine

L'hydrolyse de l'arginine termine le cycle. Il se forme de l'urée et de l'ornithine. La réaction est catalysée par l'**arginase**.



Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par l'urine, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitier le cycle.





Bilan du cycle de l'urée

Tous les substrats sont régénérés. Il y a consommation de 2ATP pour la synthèse du CP et de l'équivalent de 2 ATP (en réalité un ATP donnant de l'AMP) pour la synthèse de l'argininosuccinate.

Régulation du cycle

Trois types de régulation :

- Par le flux de substrats
- Par allostérie
- Hormonale

a) Par le flux de substrats :

Le catabolisme des aa conduit principalement à la libération de NH_3 , alanine et Glutamine:

- **En période post prandiale** : Plus de 50% de l'azote absorbé est transformé immédiatement en urée.

Au niveau intestinal : Glutamine et Glutamate sont pratiquement totalement oxydés dans l'entérocyte. Les autres aa sont absorbés et passent dans la circulation portale. Il y a donc un flux d'aa et d'ammoniac vers le foie.

Au niveau hépatique : $\text{Gln} \rightleftharpoons \text{Glu} + \text{NH}_3$ par la glutaminase mitochondriale des hépatocytes portaux avec une activité très élevée car l'enzyme est activée par le NH_3 . L'alanine sera transformée en aspartate qui peut rentrer dans le cycle de l'urée.

En période interprandiale :

Le flux azoté provenant de l'intestin est atténué. L'azote qui provient du muscle (2/3 sous forme d'alanine) et est un substrat pour l'uréogénèse mais celle-ci est moins importante qu'en période postprandiale.

- En situation pathologique : Lors d'un stress il y a un efflux musculaire d'azote ce qui augmente l'uréogénèse et l'utilisation en parallèle de la copule carbonée des aa dans la néoglucogénèse.

b) La régulation allostérique:

Au niveau de la Carbamyl-phosphate Synthétase par le Nacétylglutamate dont la production est sous la dépendance de la Nacétylglutamate synthétase : $\text{acetylCoA} + \text{Glutamate} \rightleftharpoons \text{Nacétylglutamate-CoASH}$

L'arginine active la synthèse du Nacétylglutamate.

c) La régulation hormonale :

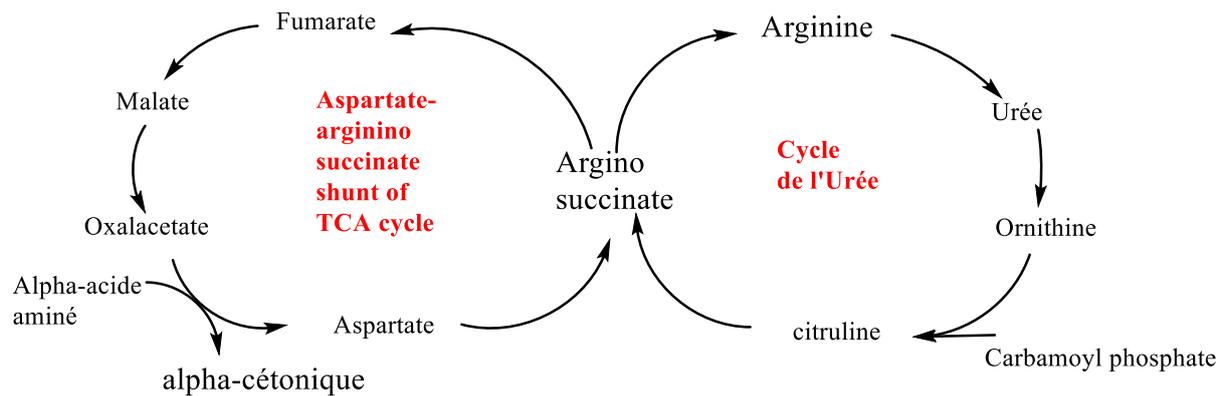
Elle peut être **indirecte** en modulant la disponibilité en substrats. Exemple, le cortisol, en augmentant la protéolyse et l'efflux musculaire des acides aminés, augmente l'uréogénèse. Le glucagon en augmentant le transport hépatocytaire des acides aminés stimule également l'uréogénèse. Au contraire, l'insuline diminue l'uréogénèse en orientant les acides aminés vers la synthèse protéique. Elle peut être **directe**, sur la synthèse des enzymes du cycle de l'urée.

4.8.2.3. Conclusion

Uréogénèse et ammoniogenèse sont, chez l'homme, les deux principaux processus d'élimination de l'azote excédentaire. Toutefois, à l'état normal, l'importance quantitative de ces deux voies est très différente puisque l'uréogénèse concourt à l'épuration de 90% de l'azote et l'ammoniogenèse à seulement 2.5 à 4.5%. A côté de cette fonction, ces deux voies métaboliques jouent un rôle fondamental dans le contrôle de l'équilibre acide-base en grande partie par l'intermédiaire de la régulation du métabolisme d'un acide aminé, la glutamine.

Relation entre le cycle de l'urée et le cycle de Krebs :

Elle est rendue possible grâce au fumarate et à l'ASP. Le fumarate est transformé en malate par hydratation catalysée par le fumarase. Ensuite, le malate est oxydé en oxaloacétate grâce à la malate déshydrogénase. L'oxaloacétate peut ensuite faire l'objet d'une transamination avec le glutamate provenant de la désamination de la glutamine, ce qui a permis la fourniture de NH_3 lors de la biosynthèse du carbamyl-phosphate.



4.9. La régulation du métabolisme des protides

Cette régulation est d'une part hormonale, d'autre nutritionnelle. Cette distinction est artificielle puisque dans la majorité des circonstances physiologiques, ces 2 modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

4.9.1. Régulation hormonale des protides

Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain protéique) ou catabolisantes.

4.9.1.1. Insuline

Il s'agit d'une hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance. Son mécanisme d'action en terme de synthèse et de protéolyse continue (cependant controversé). Un gain protéique peut en effet être obtenu par augmentation de la synthèse protéique par réduction de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés. Au niveau cellulaire et moléculaire, l'insuline augmente la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction. Au niveau tissulaire, l'insuline stimule la synthèse protéique musculaire en particulier chez l'animal jeune en croissance surtout *in vitro*. Chez l'adulte et en particulier chez l'homme, l'insuline est anabolisante essentiellement par une réduction de la protéolyse que ce soit au niveau du corps entier ou du muscle.

4.9.1.2. Hormone de croissance

Elle est anabolisante essentiellement par un effet stimulant de la synthèse protéique agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF1). Cette propriété pourrait être exploitée chez l'homme pour prévenir la fonte musculaire du sujet âgé. Utilisée de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire.

4.9.1.3. Les catécholamines

Il est bien démontré maintenant que les catécholamines ne sont pas des hormones catabolisantes vis-à-vis du métabolisme protéique. Selon les auteurs elles réduisent la protéolyse ou augmentent la synthèse protéique.

-4- les glucocorticoïdes: sont catabolisants par l'augmentation de la protéolyse musculaire et par l'inhibition de la traduction des protéines comme en témoignent les fontes protéiques constatées lors des hypèrcorticismes ou des traitements glucocorticoïdes au long cours.

10.3.1.4. Les hormones thyroïdiennes et le glucagon

Ils ont des effets plus complexes :

- ❖ en ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, l'hypèrthyroïdie induit une fonte musculaire suggérant une augmentation de la protéolyse et également une réduction des synthèses protéiques dans différents tissus. Cependant, ces phénomènes et en particulier la réduction de synthèse protéique sont retrouvés également dans les situations d'hypothyroïdie et l'on sait également que les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance. Il est donc difficile de classer ces hormones comme anabolisantes ou catabolisantes et l'on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormones thyroïdiennes est nécessaire à un bon équilibre entre synthèse et dégradation.
- ❖ En ce qui concerne le glucagon, son importance réelle dans la régulation du métabolisme protéique est contestée et semble se situer surtout au niveau du métabolisme splanchnique des acides aminés. Malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

4.9.1.4. Les cytokines (TNF, interleukines)

Elles sont catabolisantes au niveau du muscle. Leurs effets varient selon les cytokines et les tissus. Les cytokines comme le TNF agissent en synergie avec le cortisol et la combinaison de leurs effets provoque une protéolyse rapide et massive à l'origine d'une fonte protéique musculaire.

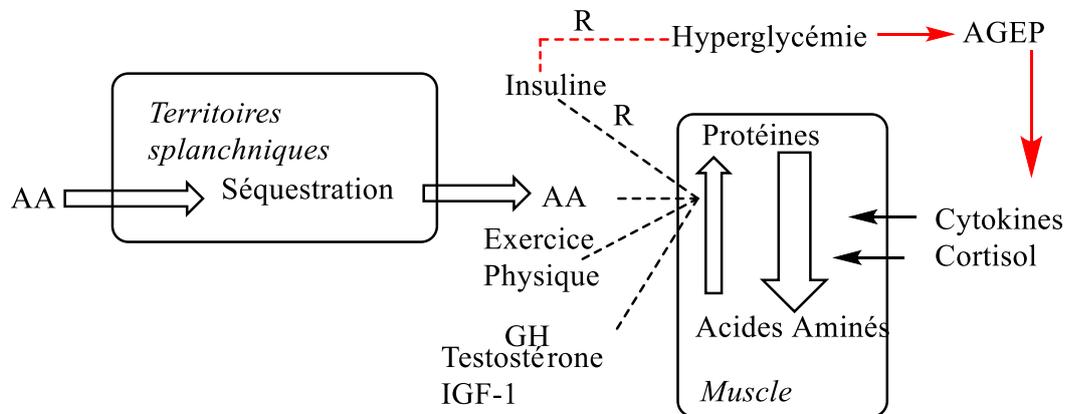
4.9.2. Régulation nutritionnelle

envisagée sous deux aspects

- ❖ D'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques,
- ❖ ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûne.

Les acides aminés : que ce soit in vitro ou in vivo, les acides aminés stimulent globalement la synthèse protéique. Cet effet est particulièrement net pour les acides aminés branchés.

Les autres substrats énergétiques : de façon générale, un apport énergétique suffisant est



indispensable au maintien d'un bilan azoté neutre ou positif. La source des apports énergétiques n'est pas indifférente et classiquement, les glucides auraient un effet d'épargne azotée supérieure à celui des lipides au moins dans des circonstances d'apport énergétique limité.

Chapitre 5 : Métabolisme d'alcool

5.1.Introduction

L'alcool atteint tous les tissus de l'organisme et affecte la plupart des fonctions vitales car c'est une petite molécule à la fois hydrosoluble et liposoluble. Il est rapidement absorbé par le tube digestif. Moins de 10 % de la quantité absorbée sont éliminés directement par le rein et les poumons. Le reste est oxydé principalement au niveau du foie. En dehors de l'estomac, le métabolisme de l'alcool est minime. L'hépatocyte contient les trois principales voies métaboliques de l'alcool. Chacune de ces voies métaboliques produit des modifications spécifiques métaboliques et toxiques et forment toutes les trois de l'acétaldéhyde, un métabolite hautement toxique qui va être métabolisé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase. Il existe un important degré de variabilité du métabolisme de l'alcool, en partie dû à des variants

alléliques des gènes codant pour ces enzymes. L'étude du métabolisme de l'alcool est donc importante pour expliquer en partie les risques de développement des dommages causés par l'alcool sur les organes.

5.2. Pharmacocinétique de l'éthanol

5.2.1. Absorption

La petite taille et la solubilité aqueuse de la molécule d'éthanol (C_2H_5OH) font que celle-ci est rapidement absorbée par diffusion passive au niveau de la muqueuse digestive de l'estomac, de l'intestin grêle et du colon et qu'elle est distribuée librement dans l'eau corporelle et les différents tissus de l'organisme. La concentration dans le cerveau atteint rapidement celle du sang. Le placenta est aussi perméable à l'alcool, lui permettant de passer librement dans la circulation fœtale. L'absorption de l'alcool au niveau de la peau est, en revanche, négligeable.

L'éthanol est quasi entièrement résorbé dans le tractus digestif - 20 % dans l'estomac et 80 % par l'intestin grêle. Seulement 2 % de l'alcool ingéré sont éliminés par les reins ou les poumons en conditions normales, bien que ce taux puisse atteindre 10 % si une très grande quantité est ingérée. A jeun, 80 à 90 % de l'éthanol ingéré sont absorbés dans les 30 à 60 minutes qui suivent sa consommation. L'alcoolémie maximale est obtenue endéans les 45 à 60 minutes.

Il est à noter qu'il existe une production endogène d'alcool (environ 3 g par jour) au niveau du microbiote intestinal par fermentation, alcool qui est délivré via la veine porte au niveau du foie, où sa métabolisation en acétaldéhyde est rapide.

5.2.2. Distribution

Après l'absorption, l'éthanol est distribué dans les différents compartiments de l'organisme et circule à l'état libre. Il n'y a pas de liaison protéique de l'alcool circulant. Les organes les plus vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie sont les plus facilement atteints. La distribution dans les muscles squelettiques au repos est particulièrement lente. Le volume de distribution chez un sujet moyen de 70 kg varie selon les auteurs de 30 l à 39 l. En raison de son caractère peu liposoluble, la distribution d'alcool est surtout liée au contenu hydrique des différents organes et tissus. Le tissu adipeux ne retient que 4 % de la quantité d'alcool qui peut être dissoute dans le volume d'eau correspondant. Ainsi, chez le sujet obèse, une quantité identique d'alcool par unité de poids donne une concentration sanguine d'alcool plus élevée que chez le sujet mince. En raison de sa bonne diffusion, l'alcool passe dans le placenta et le fluide amniotique pour atteindre le fœtus. L'élimination de l'alcool par le fœtus est surtout

régulée par la biotransformation hépatique maternelle. Les différences pharmacocinétiques entre l'homme et la femme sont surtout liées aux différences de contenu hydrique de l'organisme avec un volume de distribution apparent plus faible chez la femme expliquant les pics de concentrations plasmatiques plus élevés.

5.2.3. Élimination

Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique (responsable de plus de 90 % de l'élimination) et l'excrétion telle qu'elle est au niveau de l'air expiré, des urines et de la sueur. On estime l'élimination de l'alcool à 0,15 g/l/h (ce qui correspond à une élimination de 7 g d'éthanol par heure). Il faut donc une heure pour perdre 0,15 g d'alcool.

5.3. Voies métaboliques

5.3.1. Métabolisme oxydatif de l'alcool

Le métabolisme hépatique de l'éthanol passe par trois grandes étapes. Dans un premier temps, l'éthanol est oxydé en acétaldéhyde dans le cytoplasme de l'hépatocyte ; dans un deuxième temps, l'acétaldéhyde est transformé en acétate, essentiellement dans la mitochondrie, puis dans un troisième temps, l'acétate produit dans le foie est libéré dans la circulation sanguine et il est enfin oxydé par les tissus périphériques en oxyde de carbone (CO₂), en acides gras et en eau.

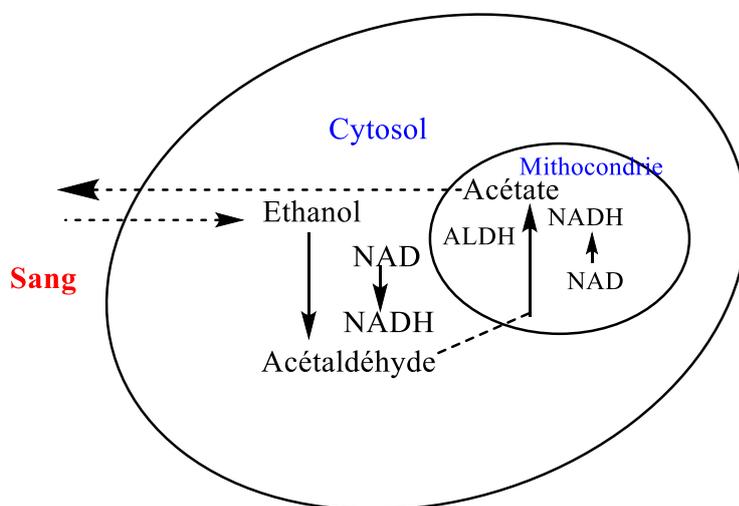


Figure 0:8: Principales voies du métabolisme oxydatif de l'éthanol. ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase ; NAD : nicotinamide adénine dinucléotide ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné.

La principale voie du métabolisme de l'éthanol passe par l'enzyme appelée alcool déshydrogénase (ADH). Cependant, des voies alternatives de l'oxydation de l'alcool situées dans d'autres compartiments cellulaires ont été décrites. Dans l'organisme, 90 à 95 % de

l'alcool ingéré est métabolisé en acétaldéhyde puis en acétate. L'oxydation de l'alcool est catalysée par des enzymes du compartiment **cytosolique** et du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Le compartiment cytosolique est quantitativement le plus important.

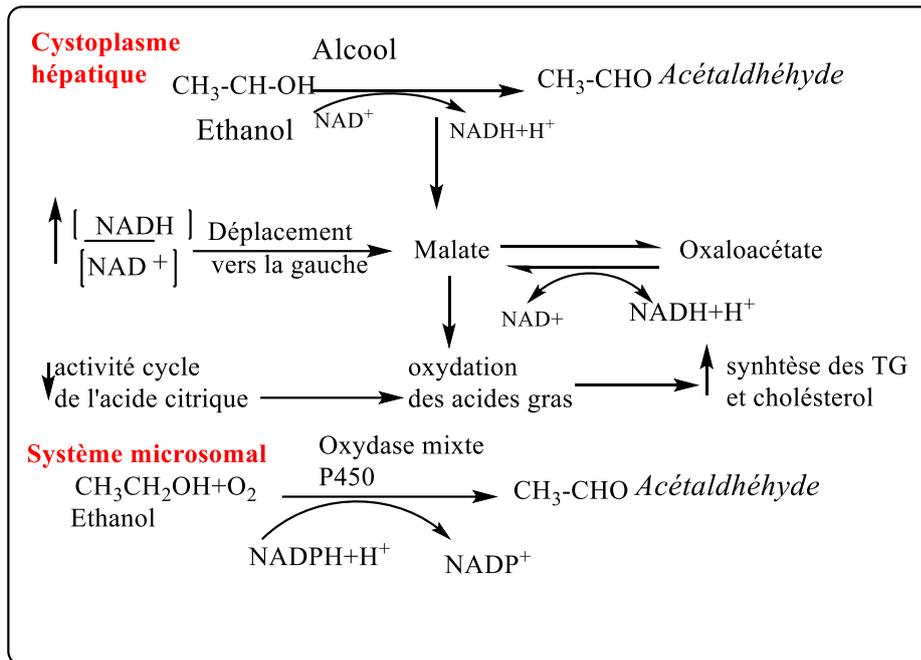
5.3.1.1.Oxydation de l'alcool

Alcool déshydrogénases

Les ADH catalysent l'oxydation de l'alcool suivant la réaction suivante :



En donnant l'acétaldéhyde (CH_3CHO), NADH et un ion H^+ . Le pH optimal de cette réaction est autour de 10,8. Au pH physiologique, la réaction se fait donc seulement à 40 %. Étant donné que l'ADH hépatique humaine a un K_m en dessous de 1 mmol, l'éthanol est éliminé du sang à un taux constant à de faibles concentrations si l'acétaldéhyde est également bien éliminé. En effet, avec un K_m de 1,4 mmol, l'acétaldéhyde pourrait être le substrat de l'ADH pour la réaction inverse, mais la transformation rapide de l'acétaldéhyde en acétate maintient la réaction dans le sens vers l'acétaldéhyde. Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est le cofacteur de la réaction et il est réduit en NAD hydrogéné (NADH). Dans les conditions normales, le taux de production de NADH est supérieur au taux de réoxydation entraînant une augmentation du quotient NADH/NAD. La plupart des effets métaboliques aigus de l'éthanol comme l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique, la diminution de l'activité de l'acide citrique et l'altération de l'oxydation des acides gras, sont liés à cet effet majeur de l'éthanol sur le métabolisme intermédiaire du foie.



Facteurs régulant le niveau d'oxydation de l'alcool par l'ADH

Le taux d'élimination de l'alcool est habituellement constant tant que la concentration sanguine de l'alcool est supérieure à 0,5 g/l. Cependant, ceci n'est pas tout à fait exact. Chez l'homme, le métabolisme de l'alcool augmente aux fortes concentrations sanguines parce que le métabolisme catalysé par les ADH de classe II devient beaucoup plus important aux concentrations d'alcool élevées. Ainsi, lorsque les concentrations d'alcool sont élevées (2,0 g/l), le taux d'élimination est près de 2 fois supérieur à celui existant pour des concentrations de 0,5 g/l.

La moyenne du taux d'élimination de l'alcool est vraisemblablement autour de 100 mg d'alcool/h/ kg. Il peut cependant exister des variations parfois très importantes liées à l'état nutritionnel, au polymorphisme génétique ou à la prise antérieure d'alcool.

Le taux d'oxydation de l'alcool dépend de la quantité d'ADH disponible et des contraintes fonctionnelles au niveau de l'hépatocyte intact. In vivo, le facteur limitant la disponibilité ou la fonctionnalité est mal connu. La réaction $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$ est réversible avec des taux d'acétaldéhyde tissulaire et sanguin assez bas comparés à ceux de l'alcool.

Chez l'animal intact, c'est le taux de réoxydation de NADH et non la quantité disponible de NADH qui est le facteur limitant du métabolisme oxydatif de l'alcool. Pour être réoxydé, le

NADH produit devrait être transféré dans la mitochondrie mais ni le NADH, ni le NAD⁺ ne peuvent traverser la membrane interne de la mitochondrie.

L'énergie des réactions d'oxydation-réduction du système de transport d'électrons aboutit à la formation d'adénosine triphosphate (ATP), ce qui explique que l'alcool apporte 7,1 cal/g lors d'une oxydation complète en CO₂

L'association de l'oxydation de l'alcool à la synthèse d'ATP limite le niveau d'oxydation de l'alcool car le niveau de synthèse de l'ATP est régulé avec précision, la synthèse étant strictement égale à l'utilisation.

Chez l'animal intact, le fructose augmente le taux d'oxydation de l'alcool car il augmente la concentration d'adénosine diphosphate (ADP) dans la cellule. La réaction : fructose+ATP→fructose -1-P+ADP est catalysée par la fructokinase. De plus, l'oxydation directe de NADH est couplée à la réduction du fructose en sorbitol. Le calcul des taux d'élimination de l'alcool basé sur les quantités disponibles et les constantes catalytiques des ADH prédisent assez précisément les taux d'élimination chez l'homme.

Inhibiteurs de l'ADH

Chez l'homme, le 4-méthyl-pyrazole diminue le taux d'élimination de l'alcool et inhibe quelques effets redox du métabolisme intermédiaire hépatique. Le 4-méthyl-pyrazole ne prévient pas les effets délétères de l'alcool sur le foie. En fait, il potentialise les effets de l'alcool sur le foie en induisant un déséquilibre prolongé du métabolisme hépatique. Les autres inhibiteurs décrits sont l'acétylcarnitine, les 4-alkylpyrazoles et les dérivés du bismuth.

Alcool déshydrogénase gastrique et métabolisme de premier passage

Théoriquement, ce métabolisme de premier passage de l'alcool oral peut avoir lieu dans l'estomac, l'intestin ou le foie. Il est caractérisé par la différence entre le taux d'élimination de l'éthanol survenant après administration orale ou intraveineuse de dose identique d'alcool. Il a été évalué à 8,4 % chez la femme et 9,1 % chez l'homme.

Plusieurs isoformes d'ADH sont présentes dans les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et constituent le système du métabolisme de l'alcool le plus important de l'estomac.

Les trois isoenzymes de l'ADH sont efficaces aux concentrations d'alcool arrivant dans l'estomac. Dans le métabolisme de premier passage, l'ADH gastrique est importante comme en témoigne sa disparition lorsque l'alcool donné par voie entérale court-circuite l'estomac. La

diminution du métabolisme de premier passage chez la femme et le sujet alcoolique est corrélée à la diminution de l'activité ADH intragastrique mesurée sur les biopsies gastriques. L'activité ADH est diminuée chez les sujets ayant une gastrite associée à une infection à *Helicobacter pylori* et peut être associée à une réduction significative du métabolisme de premier passage.

Voie des bactéries coliques dans l'oxydation de l'éthanol

L'alcool ingéré est transporté vers le côlon par le sang circulant et après la phase de distribution, les taux d'alcool intracoliques sont égaux aux taux sanguins. En plus de l'ADH présente dans la muqueuse colique, beaucoup de bactéries intestinales normalement présentes possèdent une activité ADH. L'éthanol intracolique est d'abord oxydé en acétaldéhyde par l'ADH bactérienne puis l'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) de la muqueuse colique ou des bactéries. Pendant l'oxydation de l'éthanol, les taux d'acétaldéhyde les plus élevés de l'organisme sont trouvés au niveau du côlon. Chez les malades ayant une cirrhose, l'élimination extrahépatique de l'éthanol pourrait constituer jusqu'à 40 % de l'élimination totale.

Autres tissus

De faibles quantités d'éthanol peuvent être activement oxydées par les reins, les cellules médullaires, les poumons, les testicules et le pancréas.

5.3.1.2. Système d'oxydation microsomal de l'éthanol et cytochrome P450 2E1

La consommation chronique d'alcool est responsable chez les rats et chez l'homme d'une prolifération du réticulum endoplasmique hépatique, ce qui a fait penser qu'il existait un système d'oxydation de l'alcool différent de l'ADH et de l'ALDH. En 1968, ce système d'oxydation microsomal de l'éthanol dépendant du cytochrome P450 (MEOS) fut décrit par Lieber et De Carli.

La réaction est la suivante :

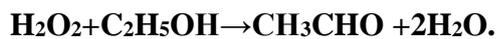


Le MEOS possède un K_m pour l'alcool relativement élevé, de 8 à 10 mmol comparé à 0,2 à 2 mmol pour celui de l'ADH. Donc, lorsque le taux d'alcool est plus élevé ou lors d'ingestion chronique, l'oxydation par le MEOS devient plus importante. Le cytochrome essentiel de ce système est la forme alcool inductible du cytochrome P450, le P450 EIII ou CYP2E1. Le CYP2E1 est le cytochrome le plus fortement exprimé au niveau du foie. Son expression est

restreinte au niveau de la région hépatique centrolobulaire et même dans les trois à quatre couches d'hépatocytes les plus proximales de la veine centrolobulaire. Ceci explique que les lésions induites par l'alcool sont sélectivement localisées à cette région péri-centrolobulaire. Les bases moléculaires de l'induction du CYP2E1 par l'alcool restent controversées.

Catalase

La catalase est une hémoprotéine localisée dans les peroxysomes de la plupart des tissus. Elle catalyse la réaction suivante :



La catalase est capable d'oxyder l'éthanol in vitro seulement en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). La réaction est limitée par le niveau d'H₂O₂ plutôt que par la quantité de catalase. Le H₂O₂ de cette réaction est généré par les enzymes flavoprotéines. La réaction catalysée par la flavoprotéine oxydase est la suivante :



L'oxydation de l'éthanol par les microsomes est inhibée par des inhibiteurs spécifiques des catalases ou lorsque l'on enlève les catalases des microsomes. La NADPH-cytochrome c réductase produit des radicaux hydroxyde (. OH) qui oxydent les alcools sans enzyme :
OH + éthanol → acétaldéhyde.

La contribution de la catalase à l'oxydation de l'alcool est augmentée par les acides gras

5.3.2. Métabolisme non oxydatif de l'alcool

L'alcool réagit avec des acides gras à chaîne longue pour former des éthyles esters. Il s'agit d'une estérification directe indépendante de l'acétylcoenzyme A (CoA) et de l'ATP. L'accumulation d'éthyles esters dans le tissu myocardique pourrait expliquer les effets délétères de l'alcool sur le cœur. Chez l'homme, cette estérification est surtout présente dans le pancréas et le foie. Dans le plasma, les taux d'éthyles esters d'acides gras plasmatiques sont corrélés aux taux plasmatiques d'alcool.

5.3.2.1. Métabolisme de l'acétaldéhyde

Quelle que soit la voie par laquelle l'éthanol est oxydé, l'acétaldéhyde est le premier produit d'oxydation spécifique. L'acétaldéhyde lui-même est oxydé si rapidement que, dans des conditions normales, des concentrations significatives sont seulement trouvées dans le foie et le côlon.

Oxydation de l'acétaldéhyde : les aldéhyde déshydrogénases

La formation d'acétate par les ALDH suit la réaction suivante : $C_2H_4O + NAD^+ \rightarrow CH_3COOH + NADH^+$. Plus de 90 % de l'acétaldéhyde formé à partir de l'éthanol est oxydé en acétate par les ALDH. Elles ont une grande spécificité de substrats. Comme les ADH, elles sont ubiquitaires mais leur activité hépatique est prépondérante. Bien que trois classes aient été décrites, seules les isoenzymes de classes 1 et 2 sont impliquées dans l'oxydation de l'acétaldéhyde chez l'homme. ALDH1 a un K_m relativement élevé. Elle est exprimée de façon constitutive dans le cytosol. L'ALDH2 a un K_m bas de 3 μmol ou moins. Elle possède une forte affinité pour l'acétaldéhyde, se situe surtout dans la mitochondrie et est fortement exprimée dans le foie et l'estomac.

Caractéristiques du passage de l'acétaldéhyde à l'acétate

L'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate est catalysée par une ALDH à faible K_m localisée dans la mitochondrie. La NAD mitochondriale fonctionne comme une coenzyme de la réaction. Ainsi, l'oxydation de l'éthanol via l'acétaldéhyde vers l'acétate est le résultat de la réduction des états redox cytosoliques et mitochondriaux. Ceci est reflété par l'augmentation dans le foie et dans le sang des ratios de lactate/acétate et de b-hydroxybutyrate/acétate.

Concentrations sanguines de l'acétaldéhyde

Les taux d'acétaldéhyde dans le sang périphérique sont à la limite de la détectabilité, soit environ 2 μmol , après une administration orale d'alcool à des sujets non alcooliques. Près de 1 % de l'acétaldéhyde est produit dans le foie par la réaction



De plus, les globules rouges oxydent l'acétaldéhyde. Ces deux facteurs rendent compte des faibles taux sériques d'acétaldéhyde chez les sujets normaux. Cependant, les taux d'acétaldéhyde sont plus élevés chez les sujets alcooliques avec maladie du foie et chez les sujets alcooliques sans maladie du foie que chez les sujets non alcooliques, quelle que soit la voie d'administration. Ceci est vraisemblablement lié aux taux plus bas d'ALDH hépatique et dans les globules rouges des sujets alcooliques.

Métabolisme de l'acétate

Après une injection intraveineuse ou une prise orale d'alcool, les concentrations d'acétate montent puis restent en plateau. Le niveau est variable chez les sujets à jeun et après perfusion de fructose. L'acétate est ensuite oxydé en dioxyde de carbone et en eau par les tissus périphériques. La captation périphérique de l'acétate est dépendante de la concentration

5.4.Effets toxiques de l'éthanol et de l'oxydation de l'éthanol

L'acétaldéhyde possède plusieurs propriétés pharmacologiques et chimiques. C'est une substance vasoactive pouvant être responsable de flush, de dyspnée et de sensation d'anxiété. Une réaction vasculaire ne se produit pas après une ingestion orale en faveur de concentration sanguine d'acétaldéhyde insuffisante. L'acétaldéhyde peut affecter les fonctions de nombreux tissus mais ses effets sont plus marqués au niveau hépatique. L'acétaldéhyde semble donc être un facteur-clé de l'atteinte hépatique induite par l'alcool. L'acétaldéhyde va se fixer de façon covalente aux protéines, aux lipides et à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et former des adduits stables et instables qui vont altérer les fonctions cellulaires. De plus, l'association de protéines normales et d'acétaldéhyde peut former des néoantigènes responsables de réactions immunes potentiellement délétères. Enfin, l'acétaldéhyde peut favoriser le stress oxydatif et déléter le glutathion intracellulaire.

De plus, l'association de protéines normales et d'acétaldéhyde peut former des néoantigènes responsables de réactions immunes potentiellement délétères. Enfin, l'acétaldéhyde peut favoriser le stress oxydatif et dépléter le glutathion intracellulaire.

5.5.Effets de l'éthanol sur le métabolisme des acides gras

La quantité d'acides gras dans le foie résulte d'un équilibre entre leur entrée par synthèse de novo et libération à partir des adipocytes et leur sortie par oxydation et sécrétion sous forme de very low density lipoprotein (VLDL). L'éthanol va altérer l'ensemble de ces processus métaboliques et entraîner une stéatose hépatique.

Augmentation des apports en acides gras

Les deux principaux substrats pour la synthèse de triacylglycérol sont le glycérol-3-phosphate et les acides gras dits libres ou non estérifiés. Les taux hépatiques de glycérol-3-phosphate sont augmentés par l'ingestion d'éthanol et secondaires à l'augmentation du ratio $NADH^+ / NAD$ dans le foie.

Cette augmentation de la concentration de glycérol-3-phosphate entraîne une élévation des taux d'estérification des acides gras. Par ailleurs, l'éthanol en quantité importante augmente le niveau de lipolyse dans le tissu adipeux par sa stimulation de l'axe adrénopituitaire avec arrivée d'acide gras dans le foie. De plus, la consommation chronique d'alcool inhibe l'oxydation des acides gras dans le foie en diminuant l'activité de la carnitine palmitoyl transférase située dans la membrane externe de la mitochondrie. Cette inhibition a tendance à augmenter

l'estérification. L'éthanol stimule spécifiquement l'estérification des acides gras par l'intermédiaire de la phosphatidate phosphohydrolase. Cette activité de l'éthanol est médiée par une augmentation des glucocorticoïdes et du rapport glucagon/insuline.

Augmentation de la captation des acides gras

Les acides gras sont délivrés dans le foie par simple diffusion ou grâce à des transporteurs comme la protéine liver fatty acid binding protein (L-FABP). Chez le rat mâle, l'administration chronique d'éthanol augmente significativement les taux de L-FABP alors que chez le rat femelle, l'élévation est plus faible. Ces différents niveaux d'activation peuvent en partie expliquer la plus grande vulnérabilité des rats femelles à la toxicité hépatique de l'alcool.

Inhibition de l'oxydation des acides gras

Le blocage se situe au niveau de l'**acétyl-CoA** produit par **bêtaoxydation** en raison d'une augmentation du ratio NADH/NAD⁺. Cette augmentation de NADH réduit la **bêtaoxydation** et l'activité de l'acide tricarboxylique entraînant une augmentation des acides gras libres, une augmentation de la synthèse de triacylglycérol et une stéatose malgré les taux élevés de synthèse et de sécrétion de VLDL.

Augmentation de la synthèse des acides gras

L'action de l'alcool sur cette augmentation est controversée ; il pourrait même en diminuer la synthèse endogène.

Diminution de la sécrétion des triglycérides

Après ingestion chronique, l'alcool agit au niveau de l'appareil de Golgi en formant des adduits entre la tubuline et l'acétaldéhyde, empêchant la formation de microtubules et ainsi la sécrétion des VLDL.

5.6. Effet de l'oxydation de l'éthanol sur la synthèse de glucose

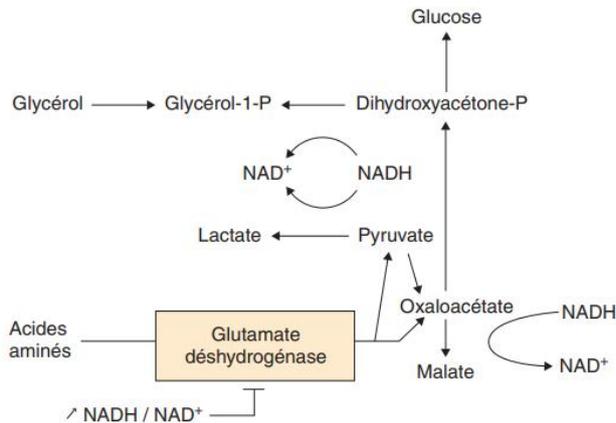


Figure 0:9: igure 3. Principales voies du métabolisme du glucose. NAD : nicoti namide adénine dinucléotide ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné.

Le métabolisme de l'éthanol inhibe la synthèse hépatique de glucose. L'éthanol ne modifie pas l'hydrolyse du glycogène en glucose ; ainsi, l'inhibition de la néoglycogénèse en réponse à l'alcool est importante cliniquement seulement chez les sujets n'ayant pas de glycogène hépatique. Le stress oxydatif peut entraîner des dommages de l'ensemble des constituants cellulaires par l'intermédiaire des espèces d'alcool peut donc entraîner une hypoglycémie lorsque le glycogène hépatique fait défaut. L'éthanol modifie les ratio lactate/pyruvate, dihydroxyacétone-P/glycérol-1-P, oxaloacétate/malate en réponse à l'augmentation du ratio NADH/NAD⁺ . L'éthanol est également responsable d'une inhibition fonctionnelle de la glutamate déshydrogénase.

5.7.Éthanol et stress oxydatif

Le stress oxydatif peut entraîner des dommages de l'ensemble des constituants cellulaires par l'intermédiaire des espèces oxygénées réactives représentées principalement par le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde et le radical hydroxyle. Le peroxyde d'hydrogène et les radicaux libres attaquent les lipides membranaires, certaines protéines avec altération des récepteurs et des enzymes et les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Le métabolisme de l'éthanol est fortement impliqué dans l'induction du stress oxydatif, par le MEOS et en favorisant la production des enzymes cytosoliques xanthine oxydase et aldéhyde oxydase.

Organelle	Substrat enzyme	Radicale libre
Microsomes	CYP P450 2E	O ₂ ⁻ , .CHOHCH ₃ CH ₃ CH ₂ O
	CYP P450 réductase Lipides membrane	O ₂ ⁻ . Dérivés lipidiques

Mitochondrie	Chaîne respiratoire	$H_2O_vO_2^-$
Peroxisomes	Betaoxydation	H_2O_2
Cytosol	Xanthine oxydase	$HO_vO_2^-$
	Aldéhyde oxydase	$HO_vO_2^-$
Noyau	NADPH	O_2^-

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné

5.8. Effet de l'éthanol sur le métabolisme protéique intrahépatique

Chez le sujet normal ou alcoolique, lorsque l'on remplace les glucides et les lipides par l'éthanol, la balance nitrée se négativise avec perte de poids malgré un apport suffisant d'acides aminés.

Les mécanismes d'endocytose sont altérés, surtout dans la région lobulaire hépatique périvericulaire là où l'alcool est le plus toxique. L'éthanol est à l'origine d'une accumulation protéique intrahépatique, secondaire en particulier à la diminution de la protéolyse lysosomiale, et également inhiber la synthèse de certaines protéines.

5.9. L'alcool et les maladies humaines

5.9.1. Obésité

La substitution isocalorique de l'éthanol aux hydrates de carbone jusqu'à 50 % de l'énergie totale dans un régime équilibré a entraîné une moindre prise de poids ; lorsque l'alcool était administré sous forme de calories supplémentaires, il provoquait non seulement une moindre prise de poids que les hydrates de carbone ou les graisses équivalents sur le plan calorique chez les individus maigres, mais aussi une certaine prise de poids chez la moitié des individus obèses.

Ainsi, l'éthanol peut contribuer à l'apport énergétique excessif, mais il n'est pas une cause fréquente d'obésité.

5.9.2. Maladie cardiovasculaire

1. Hypertension et accident vasculaire cérébral

La consommation quotidienne d'une quantité >200 g d'alcool était généralement associée à une pression artérielle plus élevée, qui est le principal facteur de risque d'AVC et d'infarctus et d'infarctus cérébral.

2. Maladie coronarienne (CHD)

La consommation d'alcool a une association positive avec les niveaux sanguins de lipoprotéines de haute densité (HDL) et de cholestérol.

3. Cardiomyopathie alcoolique

La consommation de plus de 85 g/j d'alcool, quel que soit le type de boisson type de boisson, était un facteur de risque élevé pour la cardiomyopathie. Parmi les mécanismes à l'origine de la cardiomyopathie, il y a :

- a) l'accumulation de triglycérides,
- b) la modification de la composition des acides gras,
- c) les altérations membranaires avec une réponse réduite au Ca^{2+} et aux catécholamines,
- d) la toxicité pour les muscles striés due à l'interférence avec les processus oxydatifs ainsi qu'avec l'activité glycolytique,
- e) avec une diminution ultérieure des niveaux d'ATP et de phosphate de créatinine (PC), et
- f) des altérations de la synthèse des protéines cardiaques.

Maladies du foie

Les effets toxiques de l'alcool sont dus aux effets de l'oxydation de l'éthanol dans le foie par diverses voies d'oxydation, à l'interaction de l'éthanol avec les hormones et les vitamines, aux effets toxiques de l'acétaldéhyde et aux troubles du métabolisme du collagène entraînant une cirrhose du foie.

5.10.Effets dus au système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS)

L'éthanol est oxydé dans le foie par trois systèmes enzymatiques différents : l'alcool déshydrogénase (ADH), la MEOS et les catalases.

L'éthanol affecte le métabolisme microsomal des hormones, entraînant une diminution des taux sanguins de testostérone en raison d'une dégradation et d'une conversion accrues en œstrogènes, ainsi qu'une diminution de la capacité du testicule à synthétiser les stéroïdes. De plus, l'éthanol modifie le métabolisme de composés structurellement similaires, tels que la vitamine D, qui peut servir de substrat aux enzymes microsomales, entraînant une altération de leur activité oxydative.

5.11.Effet toxique de l'acétaldéhyde

Toutes les voies d'oxydation de l'éthanol dans le foie aboutissent à la production d'acétaldéhyde : l'acétaldéhyde est ensuite métabolisé en acétate. L'acétaldéhyde déshydrogénase est polymorphe et existe sous des formes variables dans le cytoplasme et les mitochondries de la plupart des espèces.

L'acétaldéhyde se lie de manière covalente aux protéines des microsomes du foie.66487301

Ainsi, les adduits d'acétaldéhyde se liant au complément et contenant des complexes immuns peuvent contribuer à la gravité de la maladie du foie. En outre, l'acétaldéhyde se lie de manière covalente à d'autres adduits, tels que l'albumine sérique, l'hémoglobine et les protéines du cytosquelette, comme la tubuline, protéine constitutive des microtubules. Une fonction

importante du microtubule est de favoriser le transport intracellulaire des protéines et leur sécrétion. L'acétaldéhyde a une affinité pour les groupes sulfhydriques des résidus de cystéine, et pour l'lysine, ce qui peut altérer la capacité de la tubuline à se polymériser, entraînant une déficience de la polymérisation et une altération des microtubules ; cela conduit à l'inhibition de la sécrétion des protéines, des lipoprotéines et des glycoprotéines dans le plasma et à leur accumulation dans le foie, renforçant ainsi les lésions hépatiques. En outre, la liaison aux lipoprotéines peut modifier leur catabolisme.

Références bibliographiques

- Ahmed, F. E. (1995). Toxicological Effects of Ethanol on Human Health. *Critical Reviews in Toxicology*, 25(4), 347–367.
- Atkin, S. M. Z. I. M., & Ich, R. I. A. D. (1997). Ethanol metabolism in the brain. *Addiction Biology*, April.
- Courbebaisse, M. (2015). L'Eau, un nutriment essentiel. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50, S5–S12. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(15\)30003-1](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(15)30003-1)
- Goedde, D. P. A. H. W. (1989). *Alcohol Metabolism , Alcohol Intolerance , and Alcoholism*.
- Green, M., Andrew Doyle, J., & Papadopoulos, C. (2007). *Utilization of Carbohydrates in Energy Production*. <https://doi.org/10.1201/9780849379512.sec1>
- Gropper, S. S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2005). *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (2005th ed.). National Academies of Sciences/Canada.
- Jones, A. W. (2019). Alcohol , its absorption , distribution , metabolism , and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *WIREs Forensic Sci*, May. <https://doi.org/10.1002/wfs2.1340>
- Lee, R. F. (2003). Photo-oxidation and Photo-toxicity of Crude and Refined Oils. *Spill Science and Technology Bulletin*, 8(2), 157–162. [https://doi.org/10.1016/S1353-2561\(03\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S1353-2561(03)00015-X)
- Naassila, P. M. (2019). *Alcool : un impact sur la santé, même à faibles doses / alcohol: an impact on health, even at low doses*. 176–177.
- Silvain, C. (2006). Métabolisme de l' éthanol. *Hépatologie*, 1(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S1155-1976\(06\)31589-6](https://doi.org/10.1016/S1155-1976(06)31589-6)
- Tischler, E., & Tager, M. (1978). Interrelationships between Gluconeogenesis Ureogenesis in Isolated Hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 253.